



معالجة اضطرابات النمو في مرحلة البلوغ

الدكتور مصطفى محمد شوا

WWW.IQRA-AHLAMONTADA.COM

منتدى اقرأ الثقافي

یۆدابه‌زاندنی چۆرمها کتیب: سەردانی: (مُنْتَدَى إِقْرَأَ الثَّقَافِي)

لتحميل انواع الكتب راجع: (مُنْتَدَى إِقْرَأَ الثَّقَافِي)

پەڕەي دانلود کتایه‌های مَحْتَلَف مەراجعه: (منتدى اقرا الثقافى)

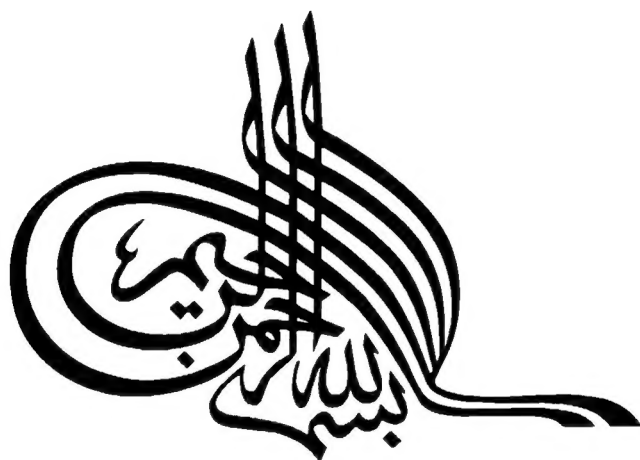
www.iqra.ahlamontada.com



www.iqra.ahlamontada.com

للكتيب (کوردی ، عربی ، فارسی)

**معالجة اضطرابات النمو
في مرحلة البلوغ**



سلسلة أمراض الغدد الصم
والداء السكري والاستقلاب
الكتاب الثالث

معالجة اضطرابات النمو في مرحلة البلوغ

إعداد

الدكتور مصطفى محمد شوا

أخصائي أمراض الغدد الصم و الداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم و الداء السكري

حقوق الطبع محفوظة للمؤلف
2005



الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري

فاكس 00963 21 2271005

سورية - حلب - هاتف 00963 21 2279696

www.dr-chawa.com

E-mail: mchawa@scs-net.org

مقدمة

إن من أجل اللحظات التي يعيشها المرء تلك التي يحقق فيها أحلامه وأمانيه.

ومن هنا كانت فكرة سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري إحدى الأمنيات التي فرضتها علينا التطورات المتسارعة في عالم الطب وكذلك فقر المكتبة العربية بالكتب والمراجع التي تبحث في هذا التخصص من الطب ولحاجتنا الماسة لمتابعة منات الأبحاث التي تصدر سنوياً من مختلف مراكز الأبحاث العالمية.

وقبل ذلك كله ما يحتمه علينا واجبنا الإنساني تجاه وطننا العربي ومرضانا ولكي لا نتخلف عن ركب الحضارة فإن أقل ما يمكن أن نقدمه هو شمعة صغيرة نضيئها في دروبنا عسى أن نقتدي بأسلافنا الذين صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين.

اسأل الله التوفيق والسداد

د. مصطفى محمد شوا

البلوغ والنمو

مراحل البلوغ ومراحل النمو في فترة البلوغ:

البلوغ: هو فترة الانتقال من حالة الطفولة إلى حالة النضج، ويتظاهر البلوغ سريرياً بتطور الصفات الجنسية وتزايد سرعة النمو الطولي، ويؤدي إلى اكتساب البالغ الوظيفة التناسلية.

I - مراحل تفعيل البلوغ:

- ♦ إن الحدث الذي يؤدي إلى بدء البلوغ غير مفهوم بشكل جيد.
- ♦ في الحقيقة، فإن بدء البلوغ يلي تفعيل أو إزالة تثبيط المهاد (الوطاء) للنخامي (جدول 1-1) مما يؤدي إلى تحريض النخامي الأمامية والأقناد ومن ثم النسيج الهدفية المحيطة، وترتبط هذه المراحل فيما بينها بالتلقيح الراجع.
- ♦ يفرز الوطاء هرمون $GnRH$ (gonadotropin hormone-releasing hormone)، أي الهرمون المُطلق للهرمون الموجه للأقناد أو ما يسمى LRF أو $LHRH$ ، بشكل نبضات ويبدو أن النواة المَحْدَبَة في المهاد (الوطاء) $noyau arqué hypothalamique$ هي المنطقة التي تُحدث ذروة $GnRH$.
- ♦ تؤدي زيادة $GnRH$ إلى زيادة إفراز الموجهات القنذية (LH): الهرمون الملوتن $leutinizing hormone$ و FSH : الهرمون المخرض للجريبات (Follicle stimulating hormone) من قبل النخامي الأمامية، وتؤدي أيضاً إلى تغيير إيقاع نبضات هذه الموجهات القنذية.
- ♦ تتوافق بداية البلوغ مع بدء تضخيم نبضات الموجهات القنذية وخاصة LH .

- تزداد حدة ذروة نبضات LH تدريجياً في هذه الفترة، ويحدث تغيير على استجابة موجهات الأفتاد لاختبار GnRH مع سيطرة لصالح LH نسبة إلى FSH.
- تُعتبر النسبة ذروة LH/ذروة FSH مؤشراً جيداً لمستوى تفعيل المحور الوطائي - النخامي، وتدل القيم الأعلى من 66% عند الفتاة 3/2 عند الفتى أن الجسم يمر بمرحلة البلوغ.
- يؤدي الإفراز المتزايد من FSH و LH إلى نمو الأفتاد حيث إن زيادة FSH عند الفتى تؤدي إلى بدء تطور الأنابيب المنوية، بينما تؤدي زيادة LH إلى تحريض خلايا Leydig و إلى ارتفاع مستوى التستوسترون، و بالتالي تبدأ الأفتاد إفرازها من الهرمونات الجنسية: إفراز التستوسترون من الخصى عند الفتى وإفراز الاستراديول ثم البروجسترون من المبايض لدى الفتاة، وتدعى هذه العملية gonadarche.

جدول 1.1 مراحل تفعيل البلوغ

1- Gonadarche البدء القندي

الهرمون	العصو
↑ GnRH أو LHRH ou LRF	الوطاء
↑ LH و FSH (pic LH > pic FSH)	النخامي الأمامية
↑ Testostediol > 0.5 ng/m/	تطور الأفتاد
Ou ↑ oestradiol > 20 pg/m/	تطور الصفات الجنسية + تسارع نمو الجسم

2- Adréarche تساهم هرمونات قشر الكظر في الشعراية الجنسية

- يتدخل قشر الكظر في تطور الشعراية الجنسية بزيادة إفرازه من الـ دي هيدرو إيبي اندروسترون (DHA) dé-Hyroépiandrosterone وتسمى هذه الظاهرة بـ adréarche وهي تبدأ قبل gonadarche (بدء البلوغ القندي)، أي حوالي عمر 8 سنوات لدى الفتاة وفي عمر 10 سنوات لدى الفتى ويحتمل أن التحكم بإفراز DHA يتم بواسطة عامل مركزي مختلف عن LH و FSH و (الكورتيكوتروفين ACTH = Corticotrophine) وهو هرمون تفرزه النخامي الأمامية ويخضع على إفراز الكورتيزول.



التغيرات الهرمونية التي تحدث أثناء البلوغ هي:

- تغير في استجابة موجهات الأفتاد لـ LHRH مع ظهور ذروة LH أعلى من ذروة الـ FSH.
- زيادة التركيز البلازمي للتستوسترون عند الفتى (حيث يزداد من 0.05 إلى أكثر من 0.5 نانوغرام/مل لتصل في سن الرشد إلى 5-10 نانوغرام/مل ويزداد الاستراديول إلى أكثر من 20 بيكوغرام/مل ثم البروجسترون في الفترة اللوتينية عند الفتاة).
- يُقَوِّم البلوغ الطبيعي سريراً، ولا حاجة إلى إجراء المعايير الحيوية إلا في الحالات المرضية.

II - تطور الخصائص الجنسية:

- تظهر الخصائص الجنسية في 95% من الحالات بين عمر 8 و13 سنة (وسطياً 11.5 سنة) لدى الفتاة، وبين عمر 9 إلى 14 سنة (12.5 سنة وسطياً) عند الفتى. ويتميز البلوغ المبكر Puberté précoce بتطور الخصائص الجنسية قبل عمر 8 سنوات عند الفتاة وعمر 9-10 سنوات لدى الفتى بينما يتميز تأخر البلوغ بعدم تطور الخصائص الجنسية حتى عمر 13 سنة لدى الفتاة وعمر 14 سنة لدى الفتى.
- لقد أثبت أن عمر بدء البلوغ يتناقص مع تقدم الأجيال حيث يتناقص عمر حصول الدورة الأولى لدى الفتاة بمعدل 3 أيام كل 10 سنوات.
- نلاحظ في الجدولين [1.2] و[1.3] تصنيف تطور الخصائص الجنسية الثانوية من 1 إلى 5 وفق تصنيف Tanner و Marshall. تمثل الخطوة 1 (stade 1) المرحلة قبل البلوغ والمرحلة 5 التطور الكامل للبلوغ.
- يتغير العمر الذي يحدث فيه البلوغ من طفل إلى آخر ولكن لا يتغير ترتيب ظهور الصفات الجنسية الثانوية بشكل عام.
- إن الإشارة الأولى لبدء البلوغ عند الفتاة هي نمو برعم الثديي *bourgeon mammaire* (غالباً يكون من جهة واحدة في البداية) يترافق أو يكون متبوعاً بظهور شعر في منطقة العانة، أما بالنسبة لشعر الإبطين فيبدأ بالظهور بعد سنة إلى سنة ونصف.
- إن الفترة الوسطية التي تفصل بين بداية ظهور الأتداء وحصول الدورة الطمثية الأولى هي 2.2 سنة. وهذه الدورات لا تصبح منتظمة إلا بعد سنة إلى سنتين، علماً أن الدورات الأولى هي غير إباضية. *anovulatoire*.

الجدول 1.2: مراحل تطور البلوغ عند الفتاة

المرحلة	تطور الأنداء	العمر الوسطي سنة	نمو شعر العانة	العمر الوسطي سنة
1	غير ظاهر		لا يوجد	
2	ظهور برعم الثدي وزيادة حجم اللعوة (areole) (الهالة السوداء المحيطة بحلمة الثدي)	11	ظهور بعض الشعر على الشفرين الكبيرين	11.5
3	النسيج الثديي أكبر من حدود اللعوة	12	امتداد الشعر نحو العانة	12.5
4	اللعوة بارزة نسبة إلى النسيج المحيط بها	13	الشعرانية غير متطورة بعد بشكل كامل	13
5	نمو كامل للأنداء	15	شعرانية نامة عند البالغة	14.5

جدول 1.3: مراحل تطور البلوغ عند الفتى

المرحلة	تطور الأعضاء الجنسية	العمر الوسطي (سنة)	الشعر في منطقة العانة	العمر الوسطي (سنة)
1	خصى وقضيب طفل		لا يوجد	
2	يبدأ حجم الخصيتين والصفن بالزيادة	12	ظهور بعض الشعر على كيس الصفن	13
3	بداية الزيادة في حجم القضيب	13	امتداد الشعر باتجاه العانة	14
4	تستمر الزيادة في حجم الخصيتين والقضيب	14	شعرانية شبه مكتملة	14.5
5	نمو كامل عند البالغ (طول الخصية 4.5cm)	15	شعرانية فتى ناضج	15

- ♦ إن الإشارة الأولى التي تدل على حدوث البلوغ عند الفتى هي زيادة حجم الخصيتين. وهذه الزيادة تدل على تطور الأنابيب المنوية tubes sémini féres.
- ♦ تقيس الخصيتين قبل البلوغ حوالي 1X2 cm ويشير قياس الخصيتين الذي يزيد على 2X3 cm إلى تفعيل المحور (الوطاني - النخامي - الخصوي)
- ♦ يسهم التستوسترون بالاشتراك مع هرمونات قشر الكظر في تطور الشعرانية الجنسية، ويؤدي إلى زيادة حجم القضيب وحدث الانتصاب érection وتبدل الصوت.
- ♦ كثيراً ما يحدث لدى الفتى انتفاخ في الثدي، وتسمى هذه الظاهرة الثدي لدى الذكور Gynécomastie. وهي مؤلمة أحياناً وغالباً ما تكون عابرة transitoire وتخفي تلقائياً.

III- النمو في فترة البلوغ :

أ - الوصف:

- ♦ يتسارع اكتساب الطول في فترة البلوغ حيث يقفز ربع الطول السنوي من 5 cm /سنة قبل البلوغ إلى 9-7 cm أثناء ذروة النمو في فترة البلوغ. وإن العمر الوسطي لحدث هذه الذروة هو 12 سنة عند الفتاة و14 سنة عند الفتى.
- ♦ يزداد طول الفتى وسطياً حوالي 28 cm في الفترة ما بين بداية ازدياد اكتساب الطول في فترة البلوغ وبين اكتسابه لطوله النهائي أما عند الفتاة فهذه الزيادة حوالي 25 cm و تمثل حوالي 16% من الطول الكلي.
- ♦ تربع الفتاة في الفترة ما بين الطمث الأول و الطول النهائي 7 cm وذلك عندما يحدث الطمث الأول في عمر 13 سنة.
- ♦ يتراوح عدد السنتيمترات المكتسبة في هذه الفترة من البلوغ (من أول طمث إلى الطول النهائي) بين 3 و 14 cm و تكون الزيادة أكبر كلما حدث الطمث بشكل أبكر (ضمن الفترة 11 - 13) وهي أقل حدة عند الفتاة منها عند الذكر.
- ♦ تبلغ الفتاة طولها النهائي في عمر 16 سنة وسطياً والذكر في عمر 18 سنة.
- ♦ تختلف حركية cinétique تسارع الطول بين الجنسين. فالواقع أنه عند الفتاة تسبق زيادة سرعة الطول بدء غو الأثناء في ثلث الحالات، بينما عند الذكر تبدأ سرعة

الطول بالازدياد بعد عدة أشهر من بداية الزيادة في حجم الخصيتين وفقط عندما يصل إفراز التستوسترون إلى مستوى معين.

ب - الآلية:

♦ إن للنمو في فترة البلوغ عنصرين أساسيين:

1. الأول هو زيادة مدة النمو ما قبل البلوغ.
2. الثاني هو النمو النوعي الحاصل في فترة البلوغ والمعتمد جزئياً على الستيرويدات الجنسية حيث تزداد ثلاثة من الهرمونات الجنسية في فترة البلوغ :
(أ) (الاستراديول أو التستوسترون).

(ب) هرمون النمو GH.

(ت) IGF-I (Insuline-like growth factor I) عامل النمو I المشابه للإنسولين.

- ♦ بالنسبة لهرمون النمو تزداد حدة نبضاته دون الزيادة في تواترها لأو كميتها الكلية المفرزة.
- ♦ لم تُحدد الآلية التي تقوم بواسطتها هذه الهرمونات بتحريض النمو.
- ♦ أثبت Sagesse وفريقه أنه في حال تأخر البلوغ عند الصبي يمكن أن ينتج نقص إفراز GH عن نقص محرضه الذي يفرزه الوطاء وهو الهرمون المطلق لهرمون النمو growth hormone-releasing hormone (GHRH) والذي يسمى أيضاً GRF.
- ♦ يزداد إفراز GHRH في مرحلة البلوغ بينما لا يغير إفراز السوماتوستاتين Somatostatine (الهرمون الوطائي المثبط لإفراز هرمون النمو GH).
- ♦ يؤدي إعطاء التستوسترون إلى طفل يعاني من تأخر في البلوغ إلى زيادة إفراز GH، بينما لا يؤدي إعطاء dihydrotestosterone إلى أي تأثير، أي أن التستوسترون يعمل على إفراز GH بعد تحليقه بشكل حلقة عطرية aromatisation إلى استراديول.
- ♦ يزداد التركيز البلازمي لـ IGF-I ولبروتينه الرابط المعتمد على GH (IGFBP-3) في فترة البلوغ.
- ♦ تبدأ زيادة IGF-I عند الفتاة في عمر 11 سنة وعند الفتى في عمر 12 سنة وتحدث ذروة إفراز IGF-I وسطياً في عمر 13.5 سنة عند الفتاة و14 سنة عند الفتى حيث تتضاعف قيم IGF-I في مرحلة البلوغ عما كانت عليه قبل البلوغ.

- ♦ إن الدور الخاص للهرمونات الجنسية وهرمون النمو GH و IGF-I وتعاقب تأثيرها في زيادة سرعة النمو، لم يزل غير واضح.
 - ♦ سريريا تؤدي زيادة IGF-I إلى زيادة سرعة النمو. كما تؤكد التجارب السريرية أن للستيرويدات الجنسية تأثيراً مباشراً على غضاريف النمو في مرحلة البلوغ.
 - ♦ ينتج الطول النهائي عن التوازن بين عمليتين اثنتين وهما نمو غضاريف النمو والنضج العظمي الذي ينتهي بانغلاق الغضاريف عن طريق التحام جسم العظم *épiphyse*.
 - ♦ تلعب الأستروجينات دوراً رئيسياً في النضج العظمي لدى كلا الجنسين وهذا ما نلاحظه في حالة الأشخاص الذين تكون قامتهم طويلة جداً ويعانون من تأخر في النضج العظمي بسبب حدوث مقاومة للأستروجينات الناتجة عن طفرة في مستقبلاتها.
 - ♦ تقترح بعض الملاحظات والبراهين السريرية أن للأستروجين تأثيراً مباشراً على سرعة النمو، وهذا التأثير لا ينتج عن زيادة GH ولا IGF-I:
1. يمكن أن تصل سرعة النمو إلى مستوى عالٍ (مشابه للسرعة التي تحدث أثناء البلوغ الطبيعي) في حالة البلوغ المبكر المركزي الغامض السبب على الرغم من أن القيم البلاسمية لـ IGF-I منخفضة (تماثل قيم ما قبل البلوغ).
 2. يتبع تثبيط إفراز الستيرويدات الجنسية (عند الأطفال الذين يتلقون معالجة كابتة مركزية لحالة البلوغ المبكر) عودة سرعة النمو إلى مستوى ما قبل البلوغ في الوقت الذي لا تزال فيه قيم IGF-I مرتفعة.
 3. يؤدي إعطاء جرعة ضعيفة من الاستروجين إلى فتيات يعانين من تناذر Turner إلى زيادة سرعة النمو دون تعديل قيم IGF-I.
 4. تحدث زيادة في سرعة الطول في مرحلة البلوغ عند الأطفال المصابين بتناذر Laron حيث تكون القيم البلاسمية (IGF-I منخفضة جداً بسبب المقاومة لـ GH).
- ♦ لقد أثبت العديد من الدراسات لدى أطفال طبيعيين أو مصابين بتأخر بسيط في البلوغ ما يلي:
1. ترتبط سرعة النمو في بداية البلوغ بحجم الخصيتين ومستوى التستوسترون، ولكنها لا ترتبط بإفراز هرمون النمو GH و IGF-I.

2. ضرورة وجود كمية جائلة من التستوسترون في الدوران تزيد على 1 نانوغرام/مل لتسريع النمو.

- ♦ تختلف حركية cinétique تأثير الستيرويدات الجنسية على سرعة النمو وتأثيرها وتداخلها مع نظام GH/IGF-I في المرحلة الأساسية من البلوغ بحسب الجنس.
- ♦ في الحقيقة تترافق زيادة إفراز الاستراديول عند الفتاة بزيادة سرعة النمو، وهذه الظاهرة تسبق زيادة القيم البلاسمية لـ IGF-I.
- ♦ على العكس من ذلك لدى الفتي حيث تبدأ زيادة إفراز التستوسترون بتحريض ارتفاع جملة GH و IGF-I قبل تزايد سرعة النمو.
- ♦ تلعب هذه المعطيات دوراً هاماً في المعالجة: حيث تؤدي الجرعات الضعيفة من الهرمونات الجنسية إلى زيادة سرعة النمو، دون أن تؤدي إلى تطور النضج العظمي بشكل شديد، بالمقابل تسرع الجرعات المرتفعة من الستيرويدات الجنسية النضج العظمي مما يؤدي إلى تناقص فترة النمو، وبالتالي تناقص الطول النهائي.
- ♦ إن الطريقة الأكثر شهرة من أجل حساب العمر العظمي $\hat{A}ge\ osseux$ (AO) هي طريقة Pyle و Greulich، وتستعمل هذه الطريقة التصوير الشعاعي radiographie لليد والمعصم الأيسر (نستعمل صورة الوجه الأمامي فقط) حيث يشير ظهور العظم السمسمي os sésamoïde في الإبهام إلى حصول البلوغ ويوافق ذلك عمراً عظمياً 11 سنة عند الفتاة و 13 سنة عند الفتي.
- ♦ سريرياً يفيد حساب العمر العظمي في تقدير نسبة الطول التي بلغها الطفل، وبالتالي تقدير إمكانية النمو المتبقية حتى الطول النهائي.
- ♦ يُحسب الطول النهائي المتوقع من أجل طفل ما انطلاقاً من طوله وعمره العظمي.
- ♦ إن الطريقة الأكثر استعمالاً هي طريقة Pinneau و Barley حيث إنه كلما كان عمر الطفل أصغر ازداد هامش الخطأ بين الطول المتوقع والطول النهائي، كما يزداد هذا الهامش أيضاً إذا كان الفرق بين عمر الطفل وعمره العظمي كبيراً جداً.
- ♦ يفيد حساب توقع الطول المستمر في تزويد الاستطبانات العلاجية بالمعلومات المفيدة، وحالياً يتم إجراء الحساب حتى أثناء المعالجة.

IV - متغيرات البلوغ الطبيعي:

لن نناقش هنا التصنيف المرضي بل سنتطرق إلى التشخيص التفريقي للأشكال المرضية.

أ - البلوغ المبكر:

- ♦ يتميز بدء البلوغ بين عمر 8-10 سنوات لدى الفتاة وعمر 9-11 سنة لدى الفتي.
- ♦ هناك سؤالان مهمان يجب الإجابة عليهما:
 1. هل يجب البحث عن سبب مرضي لهذه الحالة.
 2. هل هناك خطر حصول نقص في الطول النهائي.
- ♦ لا يشكّل البلوغ المبكر البسيط العائلي مرضاً. أما في حال عدم وجود بلوغ مبكر عائلي أو في حال تطور البلوغ سريريا بشكل سريع وغير طبيعي فنحن أمام حالة بلوغ مبكر مرضي.
- ♦ يجب إجراء التصوير الشعاعي الطبقي (CTscan) أو MRI للوطاء والنخامى وللتصالب البصري voies optiques في حالة البلوغ المبكر المرضي من أجل استبعاد الورم في هذه المنطقة.
- ♦ يمكن أن يؤدي البلوغ المبكر البسيط إلى تناقص احتمال النمو بـ 5 cm. على الأكثر، وهذا النقص لا يعتبر مشكلة إذا كان الطول النهائي للطفل قريباً من الطبيعي (الطول الوسطي).
- ♦ لكن في حال كان الطفل قصيراً أصلاً (أو طفل يعاني من قصر قامة بنيوي) فقد يتفاقم لديه نقص الطول، وبالتالي يشكل البلوغ المبكر الذي يتطور بسرعة لديه استجاباً لكبح هذا البلوغ. ومع ذلك يجب حصر هذا القرار بالطبيب الاختصاصي فقط.

ب - النمو المبكر للأنداء عند الفتاة:

- ♦ تسمى هذه الظاهرة أيضاً النهود المبكر *thélarche premature*. وإن آلية حصولها غير واضحة: هل هي تحريض عابر للمبيضين من قبل الوطاء والنخامى أو أنما حساسية زائدة لمستقبلات الغدد الشدية للكميات الضئيلة من الاستروجينات التي يفرزها الجسم بشكل طبيعي قبل البلوغ.

- ♦ أكثر ما نرى هذه الحالة عند فتاة عمرها أقل من 3 سنوات حصل لديها اندفاع مبكر في منطقة الثدي حيث يستشير الوالدان الطبيب بسبب هذه الزيادة المبكرة في حجم الثدي.
- ♦ يُشخّص النهود المبكر و يستبعد البلوغ المبكر المرضي اعتماداً على النمو المفرد للأثناء فقط حيث لا يحدث نمو للأشعار الجنسية ولا تزيد سرعة الطول ولا تحدث زيادة مهمة (أكثر من سنة) في العمر العظمي نسبة إلى عمر الطفلة الزمني. وأيضاً تكون القيم البلاسمية للاسترايول مساوية لقيم ما قبل البلوغ (تقل عن 20 بيكوغرام/مل).
- ♦ في حال التأكد من التشخيص ليس هناك ضرورة للمعالجة وعلينا أن نطمئن إلى أن الحالة تقتصر فقط على نمو الأثناء المبكر، وغالباً ما تراجع هذه الظاهرة تلقائياً.

ج - ظاهرة النمو المبكر للأشعار الجنسية المعزول:

- ♦ تسمى *Prémature Pubarche* (و تعني النمو المبكر للأشعار الجنسية في منطقة العانة) أو تسمى أيضاً *Prémature adrénarche* (أي النضج المبكر لقشر الكظر حيث ينضج قشر الكظر باكراً وتكون القيم البلازمية لـ *DHA* و *SDHA* (*sulfate de déhydro épiandrosterone*) مرتفعة).
- ♦ يحصل النمو المبكر للأشعار في منطقة العانة الذي يمكن أن يترافق بنمو الشعر في منطقة الإبط أو بظهور حب الشباب *acné* بالضرورة عند الفتيات (في 80% من الحالات)، ويكون تواتره أكثر ارتفاعاً لدى الأطفال الذين يعانون من اضطرابات عصبية مزمنة.
- ♦ ينتج هذا النمو المبكر للأشعار الجنسية عن اضطراب بسيط قد لا نستطيع أن نميزه بسهولة عن الأشكال المتأخرة لفرط التنسج *hyperplasie* الخلقي لقشر الكظر وعن الأورام المفرزة للأندروجين.
- ♦ تُشخّص هذه الظاهرة على أساس النمو المفرد للأشعار الجنسية والقيم البلازمية الطبيعية لـ 17-هيدروكسيد بروجسترون (القيمة الطبيعية هي ما دون 2 نانوغرام/مل) وللتستوسترون (القيمة الطبيعية ما دون 0.3 نانوغرام/مل).

د - التغيرات التي تطرأ على الطمث الأول:

- ♦ تبدأ نسبة ضئيلة جداً من الفتيات (أقل من 5%) بلوغها بالطمث.
- ♦ وبالتالي عندما يحدث لدى فتاة عمرها 10-11 سنة نزف تناسلي **saignement genital** وليس لدى هذه الفتاة أية أعراض للبلوغ نقول غالباً إن البلوغ قد بدأ لدى هذه الفتاة.
- ♦ مع ذلك يمكن أن يكون هذا النزف ناتجاً عن سبب موضعي وخاصة ورم أو جسم غريب داخل المهبل، وفي حال الشك يمكن إجراء الفحص النسائي لهذا العمر من أجل استبعاد الحالة المرضية.
- ♦ على العكس مما سبق يمكن أن تكون الفترة التي تفصل البداية السريرية للبلوغ عن حدوث الدورات الأولى أعلى من الطبيعي (2.2 سنة).
- ♦ يعتبر الأمر غير طبيعي عندما تزيد هذه الفترة التي تفصل بين البداية السريرية للبلوغ و حدوث الطمث الأول على 3.5 سنة، مما يستوجب البحث عن أسباب نفسية أو تغذوية أو موضعية وحتى عن قصور جزئي للمبيض.
- ♦ إن عدم انتظام الدورات الطمثية شائع مع ظهور الدورات الطمثية الأولى وفي بعض الحالات يمكن أن يشكل النزف الغزير غير المنتظم استجابة للمعالجة البروجسترونية.

الخلاصة:

- ♦ إن لمعطيات البلوغ الطبيعي والبلوغ المرضي قيمة هامة في التشخيص والعلاج وفي الحقيقة يتيح المستوى البلازمي للستيرويدات الجنسية أن نتوقع تقدم الطول والنضج العظمي للسنوات القادمة.
- ♦ في حالة البلوغ الطبيعي ومتغيراته لا تفيد المعالجة المؤخّرة للبلوغ في تحسين الطول النهائي وكذلك المعالجة بمجوعات قليلة من الهرمونات الجنسية أما الجرعات العالية من هذه الهرمونات فإنها على العكس تسرع النضج العظمي وتقص من الطول النهائي.
- ♦ في حالة البلوغ المبكر المركزي الغامض السبب عند الفتيات فإن المعالجة الكابحة مستطبة عند مستويات عالية من النشاط الوطائي النخامي.
- ♦ في حالة طفل يُعالج بهرمون النمو بسبب عوز في هرمون النمو فليس من الضروري أن تزيد الجرعة من أجل الحصول على ربح أكبر في الطول في مرحلة البلوغ.

البلوغ المبكر

- ♦ تشكل علامات البلوغ المبكر سبباً شائعاً لاستشارة الطبيب المختص بالغدد الصم وهناك فكرتان هامتان:
أولاً: ارتفاع نسبة الفتيات التي تشكو من هذه الظاهرة.
ثانياً: كون من أهم الأسباب العضوية هي الأورام السبب الرئيسي للبلوغ المبكر عند الصبيان).
- ♦ يعتمد البلوغ المبكر على تفعيل موجهات الأفتاد gonadotrophines أو بالنشاط المبكر للممحور الوطني-النخامي-القندي الذي يُنتج هذا البلوغ.
- ♦ هناك حالات نادرة للبلوغ المبكر غير المعتمد على موجهات الأفتاد حيث يحدث إنتاج مستقل للستروئيدات الجنسية من المبيضين (تناذر Mc Cune-Albriht) أو من الخصيتين (التسمم بالتستوسترون Testotoxicose) وهذه الحالات هامة فيزيولوجياً و علاجياً.
- ♦ أخيراً بما أن البلوغ المبكر الغامض السبب عند الفتيات قصار القامة هو السبب الأكثر شهرة فمن الواجب علينا فهم البلوغ المبكر بشكل أفضل عند الأطفال سواء من حيث آليته الفيزيولوجية أو من حيث نسبة حدوثه المتزايدة.
- ♦ نعرف البلوغ المبكر بحدوثه قبل عمر الثامنة عند الفتيات و قبل عمر العشر سنوات عند الصبيان.

I - سريريا:

أ - الفتيات:

- ♦ هناك 4 علامات للبلوغ المبكر وهي:
 1. الظهور الأحادي أو ثنائي الجانب للبراعم الثديية *bourgeons mammaires*.
 2. الشعرانية الجنسية (العانة أو الشفرين الكبيرين).
 3. زيادة الطول.
 4. النضج العظمي السريع.
- ♦ السبان الأخيران هما اللذان يحدثان بشكل أبكر ولكن سبهما غير معروف بشكل عام.
- ♦ أما علامتان الأوليان فإنهما تبدوان بشكل عفويتين أو تظهران مع مرور الوقت.
- ♦ يُظهر فحص الأعضاء التناسلية للفتاة (خاصة الأشفار *vulve*) تشرباً بالأسروجين *Impregnation oestrogénique* حيث إن الشق الفرجي الذي كان بلون أحمر وجافاً قبل البلوغ يصبح وردياً رطباً و مفرزاً أثناء البلوغ، بينما يبدأ تطور الشفرين الصغيرين *petites lèbres*.

ب - الفتى:

- ♦ تمثل زيادة حجم الخصيتين ونمو الأشعار الجنسية الأعراض الأولى.
- ♦ بينما يتراجع نمو القضيب مع الوقت وكذلك زيادة سرعة النمو. وذلك خلافاً لما هو عليه عند الفتيات.
- ♦ إن تراجع زيادة الطول مع الوقت هي التي تميز اختلاف آلية البلوغ بين الجنسين.

ج - النضج العظمي:

- ♦ تعتبر الصورة الشعاعية لمعصم اليد والكف الأيسر (التي يمكن مشاهدتها في أطلس *Greulich*) مشعراً عالي القيمة لتقدير درجة تطور البلوغ حيث يؤثر تطور النضج العظمي في الطول المتوقع والاستطبابات العلاجية وفي مراقبة المريض أثناء المعالجة.

- ♦ من الضروري إجراء التصوير كل 6 أشهر حيث إنه أثناء البلوغ المبكر يكون تطور العمر العظمي أكبر من سرعة الطول.
- ♦ إن هذه المسألة التي تم التعرف عليها منذ وقت طويل هي السبب في تدني مستوى الطول النهائي.

II - طرق استقصاء الهرمونات:

أ - القيم القاعدية للهرمونات الجنسية:

- ♦ ليس للتراكيز الأساسية لـ FSH (follicle stimulating hormone) و LH (Leutinizng hormone) في الدم أي فائدة تشخيصية بسبب طبيعة إفرازها التي تتم بشكل دفعات وبسبب ارتفاعها الليلي في المراحل 2 و 3 من تصنيف Tanner.
- ♦ تجري في بعض المخابر معايرة نوعية لموجهات الأقنَاد في بول 24 ساعة حيث إنها تعكس بنوع من المصادقية النشاط المبكر للمحور الموجه للأقنَاد، ولكن هذه المعايرة لسوء الحظ غير معمول بها.
- ♦ تكون القيم الأساسية للتستوسترون (القيمة الأكبر من 0.5 نانوغرام/مل) والاستراديول (القيمة الأكبر من 20 بيكوغرام/مل) مرتفعة أثناء استقصاء البلوغ المبكر.
- ♦ بالإضافة إلى ذلك فإن طرائق المعايرة الحالية للاستراديول ليست على درجة عالية من الحساسية من أجل اكتشاف القيم التي تقل عن 15 بيكوغرام/مل.
- ♦ إن سلفات الدي هيدروإبي أندروسترون (SDHA) هو الهرمون الذي يعكس بأقصى ثقة ممكنة من بين كل الهرمونات الجنسية الأخرى الارتفاع الفيزيولوجي لأندروجينات قشر الكظر androgène surrénalien.

ب - اختبار LHRH أو GnRH:

- ♦ يجري هذا الاختبار بشكل أساسي لتقصي البلوغ المبكر.
- 1. يجرّض حقن GnRH (Décapeptide) ويريداً ارتفاعاً في هرمون FSH يزيد عن ارتفاع LH في مرحلة ما قبل البلوغ.

2. بينما يحدث العكس وتتخطى ذروة LH ذروة FSH ابتداءً من المرحلة الثانية لتصنيف Tanner.

- ومع ذلك فإننا لا نستطيع الوثوق بهذه النتائج تماماً للأسباب الفيزيولوجية التي رأيناها سابقاً. ولا يجب استبعاد البلوغ المبكر عندما لا ترتفع القيم البلازمية لـ LH بالشكل المتظر.
- في حالة البلوغ المبكر غير المعتمد على موجات الأقناد يبرهن عدم حدوث ارتفاع FSH و LH بعد التحريض بـ LHRH على أن البلوغ المبكر يتطور بشكل مستقل عن المحور الموجه للأقناد.

III - التصوير:

أ - التصوير العصبي الشعاعي:

- منذ استعمال التصوير الطبقي المحوري C.T.SCAN اختفى الخطر في أن يتطور الورم في المنطقة المهادية - النخامية سراً ومع ذلك استبدلت هذه الطريقة التصوير بالرنين المغناطيسي Imagerie par résonance magnétique (MRI) الذي تقدم صورته تميزاً أفضل بكثير من C.T.SCAN.
- إن الأورام الأكثر شيوعاً التي تسبب البلوغ المبكر هي الورم الدبقي للتصالب gliomes du chiasmas والأورام المشوية الوطائية hamartomes hypothalamiques.

ب - تصوير الحوض بالإيكوغرافي :

- يتم إجراء تصوير الحوض بالإيكوغرافي روتينياً اليوم، ويتطلب أن تكون المثانة ممتلئة repletion vesicale حتى نتمكن من الحصول على أفضل القياسات للرحم والمبيضين.
- إن العلامات التي تدل على التشرب الهرموني Impregnation hormonale في بداية البلوغ هي التالية:

- يكون طول الرحم أكثر من 35 mm وثخانة جسم الرحم أكثر من 1 cm ونسبة الجسم/العنق أكبر من 1 ويكون للرحم شكل الكمثرى ويظهر خط للتفريغ ligne de vacuité.

- يصبح طول المبيضين 2-2.5 cm اعتباراً من عمر 6 سنوات، ويكون لهما أحياناً مظهر جريبي صغير *microfolliculaire* فيزيولوجي ويشير الحور المبيضي الذي يزيد على 3 cm أو الحجم المبيضي الذي يزيد على 3 cm³ مع وجود الجريبات إلى بدء البلوغ.
- لكن لا تعتبر الإثباتات السابقة *constatation* شرعية إلا مع الخبرة العملية المتأتية من التصوير الشعاعي للأطفال الذي يوجد في عدد قليل جداً من المراكز المتخصصة.
- يتيح تكرار الفحص في حال الشك بالبلوغ المبكر تقدير درجة التشرب الأستروجيني *Impregnation oestrogénique* بمساعدة معطيات تصوير الإيكوغرافي والمعطيات الهرمونية ومعطيات مخططات النمو المتعلقة بالنمو التي لدينا. بالإضافة إلى ذلك نستطيع بواسطة تصوير الحوض بالإيكوغرافي ملاحظة الأورام المبيضية المفرزة للأستروجين، كما يمكن أن نلاحظ أن الأكياس الجريبية *Kystes folliculaires* شائعة جداً في حالة البلوغ المبكر غامض السبب وفي تناذر *McCune-Albright*.

IV - الأسباب المرضية:

أ - الأسباب المرضية للبلوغ المبكر المركزي (المعتمد على موجّهات الاقنّاد):

1- البلوغ المبكر غامض السبب:

- يشير الجدول (2.1) إلى تنامي تكرار البلوغ المبكر الغامض السبب والعضوي ذي المنشأ المركزي، ونلاحظ من الجدول سيطرة البلوغ المبكر الغامض الأسباب لدى الفتيات. وعلى العكس يسيطر البلوغ المبكر الناتج عن الأسباب العضوية للجهاز العصبي المركزي لدى الجنس الذكري.

أ - الفيزيولوجي المرضية للبلوغ المبكر غامض السبب:

- تتعلق بالعوامل الغدية الصماوية العصبية والعوامل التغذوية وقد استفاد علم غدد الصم العصبي من الدراسات التجريبية عند الحيوانات وخاصة الدراسات التي قدمتها مجموعة *Kanbil* ومجموعة *Bourguignon*.

الجدول (2.1) نواتر الإصابة بالبلوغ المبكر غامض السبب والبلوغ المبكر العضوي (نتيجة أسباب عصبية قابلة للكشف) بحسب دراسة أجريت في باريس وكاليفورنيا وسان فرانسيسكو

المرضى الأطفال (باريس)	غامض السبب	عضوي	مجموع الحالات	غامض السبب %
فتيات	169	72	241	71.7
فتيان	15	38	53	28.3

UCSF (جامعتي كاليفورنيا وسان فرانسيسكو)

المرضى الأطفال (UCSF)	غامض السبب	عضوي	مجموع الحالات	غامض السبب %
فتيات	121	26	177	68.4
فتيان	13	43	56	23.2

♦ بحثُ GnRH على إفراز LH بشكل دفعات أثناء النوم في المرحلة 2 من تصنيف Tanner. أما في نهاية البلوغ فيستوي إفراز LH على مدار اليوم، وتبدو هذه الظاهرة الغدية العصبية مستقلة عن نشاط الخصية أو المبيض.

♦ مؤخراً تمكن Apter وفريقه من تحديد عمل مولدات قمع إفراز GnRH عند الفتيات الطبيعيات بعمر من 7 إلى 18 سنة.

1. قبل البلوغ تحدث أثناء النوم قمع لـ FSH و LH وهي تُلقى بفعل ضواد .antagoiste GnRH

2. أما عند حدوث البلوغ فتزيد قمع Pics الـ LH حدة و عددًا.

♦ يعتمد إفراز LH في كل الأعمار على GnRH، بينما العكس هو الصحيح بالنسبة لتنظيم FSH الذي يتناقص اعتماد تنظيمه على GnRH شيئاً فشيئاً مع تطور وظيفة المبيض.

♦ لقد تم تحديد مكان مولدات ذورة GnRH تشريحياً في العصبونات المفترزة لـ GnRH في وطاء الفأر، ومن المحتمل أنها تتوضع في النواة المحببة noyau arquéé ويتمثل دورها في تعديل الفعالية الإفرازية في القسم قبل المشبكي présynaptique لخاور GnRH.

♦ إذاً المواد التي تؤثر في تفعيل مولد قمع GnRH، متعددة (نواقل عصبية، بيتيدات عصبية، سترويدات). وهي تعمل بطرق مختلفة يمكن اختصارها بالآلية المثبطة (دور

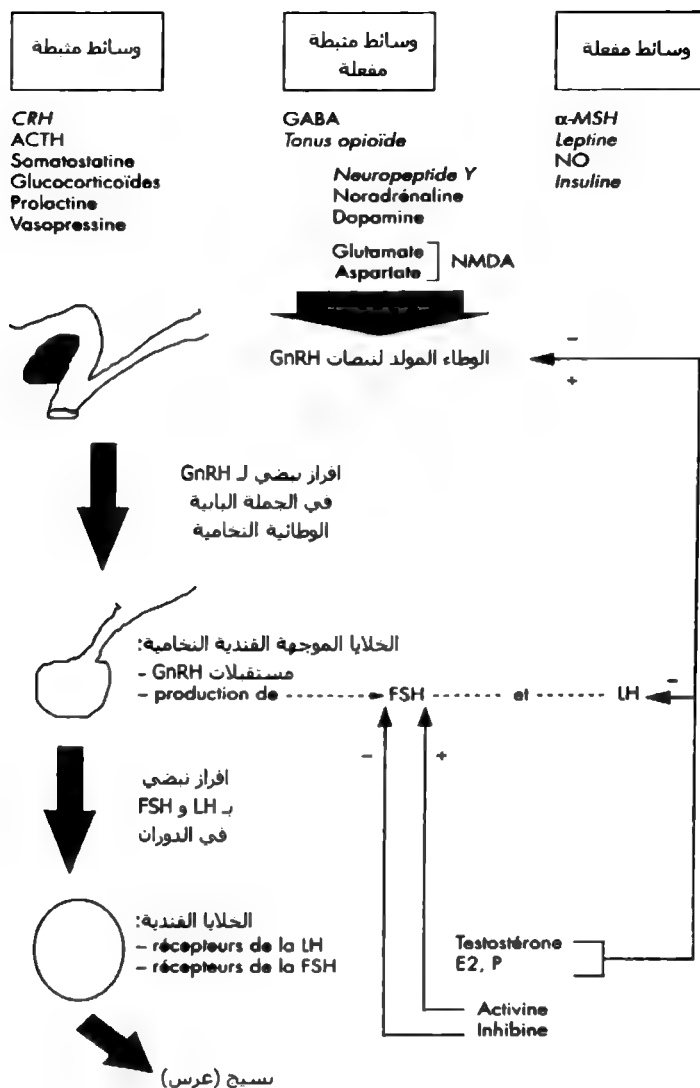
مثبط مسيطر لحمض غاما أمينو بوتيريك *acide gammd amino butyrique* أو *GABA*) والآلية المفعلة، والآلية المختلطة *mixte* (المثبطة والمفعلة في نفس الوقت). يمثل الشكل (2.1) طريقة العمل العصبية والغدية الصماوية التي تُطلق البلوغ.

♦ ضمن المجموعة المختلطة (أي المثبطة والمفعلة معاً) نلاحظ وجود الغلوتامات *Glutamate* الذي يقوم بدور الحمض الأميني المحرض أو المفعّل، وذلك بارتباطه مع مستقبله الخاص *récepteur N-méthyl-D-aspartate* أو *NMDA* توضح الدور المزيج:

1. تنشيط إفراز *GnRH* عند الحيوان البالغ حتى ولو كان محصياً *castré*.
 2. تثبيط إفراز *GnRH* لدى الحيوانات قبل البلوغ *prépuberté*. وبشكل مبسط يرتبط تحريض حدوث البلوغ بانخفاض فعالية المواد المثبطة.
- ♦ سريراً عند الإنسان نلاحظ حدوث البلوغ المبكر عند الفتيات الصغار، والذي يتراجع بعد ذلك بشكل تلقائي؛ حيث إنه من الممكن أن نتصور أن حدوث انخفاض عابر *transitoire* للمواد المثبطة قد أدى إلى حدوث البلوغ المبكر.

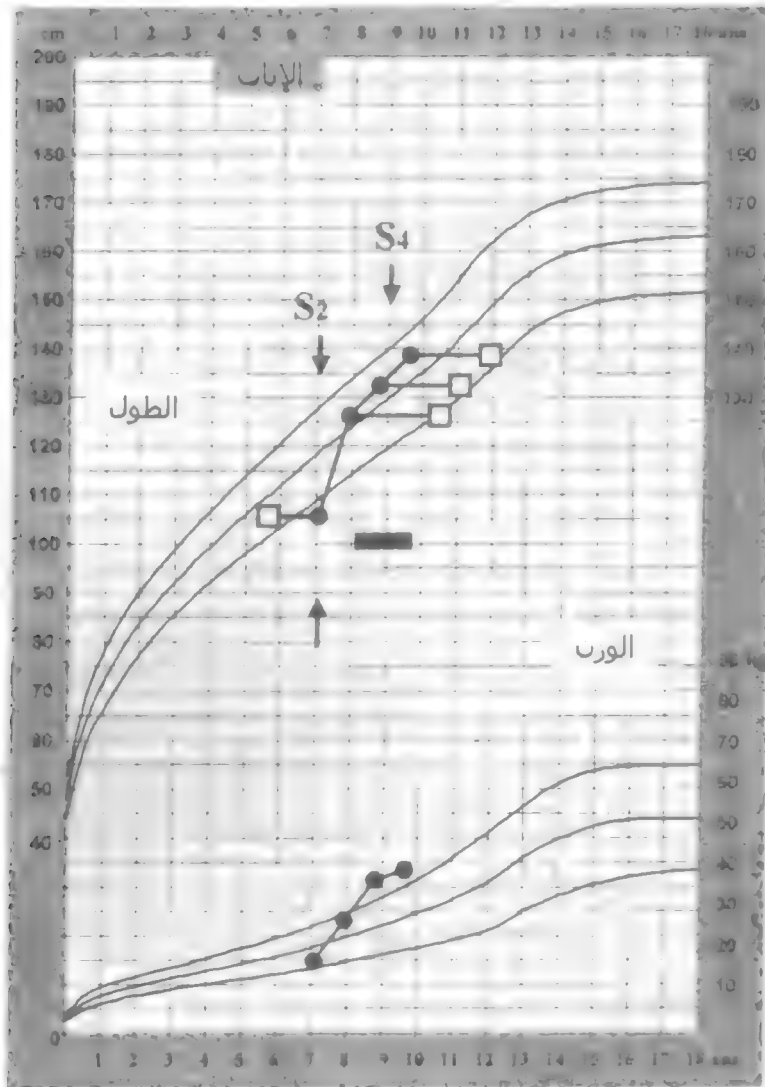
ب - دور التغذية والبلوغ المبكر لدى الأطفال:

- ♦ وفقاً للدراسة يتكرر البلوغ بنسبة 13 إلى 20% وقد لوحظ العديد من الأمور:
- ♦ ندرة الحالة عند الذكور وسرعة استرداد الطول والوزن والانطلاق السريع للبلوغ عند معالجة هؤلاء الأطفال.
- ♦ يكون النضج العظمي سريعاً جداً مؤدياً إلى توقع طول نهائي ناقص كما هو موضح بالشكل (2.2).
- ♦ من الضروري أن نقوم بمتابعة هؤلاء الأطفال كل 3 أشهر، حتى ولو كان يبدو أنهم يحافظون على كتلتهم الدهنية، وذلك لأن التطور في فترة البلوغ والنضج العظمي يمكن أن يحدث بشكل سريع.
- ♦ إضافة إلى ذلك تشير الملاحظات الناتجة عن الدراسات في هذا المجال أن الخطر الأعظمي لظهور الصفات الجنسية الثانوية هو بين عمر 4-8 سنوات.



الشكل 2-1 : محور الوطاء-النخامي-الأقنাদ (المناسل).

- يمارس العديد من الوسائط تأثيراً منبطاً أو محرّضاً أو متغيراً (منبط ومحرّض) بحسب الشروط التجريبية.
- فمثلاً يمارس حمض gamma-amino-butyrique (GABA) غالباً تأثيراً منبطاً بينما يمارس الحمض الأمينيان glutamate و Aspartate تأثيراً محرّضاً بتواسط مستقبلات (NMDA) N-méthyl-D-Aspartate.
- وكذلك بالنسبة للنورأدرينالين Noradrénaline والبنيد العصبي Y (neuropéptide Y) وهما غالباً محرّضان.
- كما تسهم آلية التنظيم الغذائي (آلية الجوع والشبع) في خلق رابط بين التغذية وحدث البلوغ :
E: الاستراديول، P: البروجسترون.



الشكل 2-2 : البلوغ المبكر لدى فتاة بعمر 7 سنوات.

- في سنة واحدة كانت سرعة النمو 22cm وتطور النضج العظمي 5 سنوات تقريباً!
- أدت المعالجة بمعائل LHRH (أ) إلى تثبيت معدل النمو وتم إيقاف المعالجة عندما أصبح العمر العظمي 12 سنة.
- لاحظ أن نسبة الوزن\الطول كانت طبيعية في النهاية وأن اكتساب الوزن كان بمقدار 10 kg في الأشهر الـ 12 الأولى وأكثر من 20 kg في سنتين.
- 5: مراحل Tanner (stades) في نمو الثدي.

- ♦ توضح أسباب البلوغ المبكر هذه دور العوامل التغذوية في انطلاق البلوغ بالاشتراك مع العوامل الغدية الصماوية العصبية التي وصفت سابقاً.
- ♦ في عام 1970 قال Revelle و Frisch بأنه يجب أن يكون للفتاة مستوى معين من الوزن حتى تبدأ الدورات الأولى لديها وهذا الوزن هو $47.8 \text{ kg} \pm 0.5 \text{ kg}$ عند الأمريكيين ولم تجدد الدراسة القديمة حتى السنوات الأخيرة حيث قام Bourguignon بشكل خاص بتطوير هذه الدراسة على الأطفال.
- ♦ يؤدي تحديد الوارد الغذائي إلى إنقاص تواتر قمم إفراز LH وإلى تأخر النضج الجنسي. ويتم تصحيح ذلك بإصلاح التغذية بشكل سريع.
- ♦ هناك فترة حرجة critique يؤثر فيها إعطاء الغذاء أو عدم إعطائه على انطلاق البلوغ.
- ♦ إضافة إلى ذلك فهناك العديد من العوامل المؤثرة على إفراز GnRH والتي تلعب دوراً في التحكم العصبي الحيوي لتناول الطعام على مستوى الوطاء كالمركبات الأفيونية Opioides أو CRH (المادة المطلقة للمحرض الكوريتروني كالمركبات الأفيونية Opioides أو CRH) (substance libératrice de le corticostimuline) و MSH- و الببتيد العصبي (NPY) neuropéptide Y و الإنسولين و الليبتين Leptine (شكل 2.1).
- ♦ أما بالنسبة لـ Leptine فيظهر دوره مبكراً ببدء البلوغ.
- ♦ يعاني الأشخاص المصابون بطفرة في مورثة الليبتين أو بطفرة في مورثة مستقبل الليبتين من سمنة مرضية ومن عدم حدوث البلوغ لديهم Impubérisme.
- ♦ وضع Matkovic وفريقه الفرضية التي تقول بأن القيمة الحرجة للبتين الجائل في الدوران المقدرة بـ 12 نانو غرام/مل تعتبر ضرورية لبدء البلوغ عند الفتاة بينما تسبق زيادة كبيرة في قيمة الليبتين الجائلة حدوث البلوغ عند الفتى وقد أثبت فريق بالميرت أن تراكيز الليبتين تتغير أثناء مرحلة البلوغ.
- ♦ ففي مجموعة تتألف من 55 فتاة مصابة بالبلوغ المبكر المركزي كانت قيم الليبتين أكثر ارتفاعاً منها في مجموعة شاهدة Témoin حتى عند الأخذ بالاعتبار مراحل تصنيف Tanner السريرية ودلالة البدانة BMI. ولم يلاحظ هذا الفارق في تركيز الليبتين عند الذكور.

- ♦ يؤثر الليتين عند الحيوانات في بدء النضج الجنسي حيث يسرع إعطاء هذا الهرمون النضج عند إناث الفئران.
- ♦ إن أهمية دور الليتين ليست واضحة في الوقت الراهن، ولا يعرف بالضبط هل له دور عدّاد *marqueur* أم معدّل *modulateur* أم أنه يتدخل بشكل مباشر في المهاد لإطلاق البلوغ.

ج - الاصطناع (Synthèse):

- ♦ هناك فرق كبير في تظاهرات البلوغ بين الجنسين وهذا ما ندعوه *dimorphism sexual* حيث تختلف فيزيولوجية تطور وظيفة المحور: الوطاني - النخامي - القندي بشكل عميق بين الفتاة والصبي.
- ♦ لقد لاحظ الباحثون أن الدورات الطمثية لدى الإناث تظهر بشكل مبكر أكثر فأكثر منذ أكثر من قرن وقد أثبت هذا الأمر من قبل السريريين في العشرين سنة الماضية حيث لوحظ تكرار متزايد للبلوغ المبكر *précoce* أو *hâtive* بين سن 7 و9 سنوات.
- ♦ على العكس من ذلك عند الذكور حيث إنه على الرغم من عدم وجود دلائل على ذلك، فليست هناك قناعة بحدوث البلوغ أبكر شيئاً فشيئاً لدى الفتى بل إن الأطباء يلاحظون عند الفتيان زيادة في حالات تأخر البلوغ البسيط.
- ♦ تعتبر حالات البلوغ المبكر غامض السبب وغمو الشعر المبكر في منطقة العانة *pubarche précoce* خاصة عند الفتيات، شائعة و نادراً ما تتظاهر حالات البلوغ المبكر لدى الفتيان.
- ♦ يدعو القهم العصبي *anoréxi mentale* وترافقه بتأخر البلوغ إلى التفكير بأن للعوامل النفسية العاطفية و الغدية الصماوية العصبية والغذائية دوراً حاسماً لدى الجنس المؤنث.

2- البلوغ المبكر العضوي:

- ♦ إن الأسباب العصبية سائدة لدى الصبيان ويجب أن نبحث عنها بشكل منهجي بالرنين المغناطيسي *MRI*، ونلاحظ هذه الأسباب في الجدول (2.2):

جدول 2-2 البلوغ المبكر العضوي وإصابات الجهاز العصبي المركزي (SNC) مع الاختلاطات
المشاهدة لدى مجموعتين من الأطفال في دراستين منفصلتين، الأولى في
مشفى الأطفال في باريس والثانية في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو
(UCSF)

النسبة النسبة المئوية الحالات %	مجموع الحالات	سان فرانسيسكو	باريس	إصابات SNC
25.9	29	6	23	ورم دقيقي gliome
14.3	16	6	10	ورم مشوب Hamartome
10.7	12	8	4	ورم الخلايا النجمية Astrocytome
2.7	3	2	1	ورم قحفي بلعومي craniopharyngiome
31.2	35	11	24	استقاء الرأس Hydrocéphalie
9.2	11	3	8	أكياس عنكبوتية Kystés arachnoïdiens
5.4	6	4	2	أورام مفرزة لـ HCG* Tumeurs sécrétant HCG*
-	-	-	23	بعد المعالجة الإشعاعية* Postrodio thérapie
	112	40	72	مجموع الحالات

* HCG: هو موجه الأكتاد المشيمي البشري human chorionic gonadotropin.

* Postrodio thérapie: البلوغ المبكر التالي للمعالجة الإشعاعية radiothérapie, لم تتم دراسته في سان فرانسيسكو ولم يُدرج في النسبة المئوية للحالات وهو يمثل 24% من الحالات في المجموعة الفرنسية.

- ◆ تمثل الأورام المشوبة في الوطاء hamartomes hyothalamiques 14.3% من الأسباب المركزية للبلوغ المبكر (جدول 2-2) وتكشف أحياناً قبل عمر السنة نتيجة الأعراض السريرية المميزة كتوبات الضحك القصيرة والمتكررة (بشكل نوبات هستيرية) والصرع comitialité.
- ◆ إن آلية البلوغ المبكر مميزة حيث يبدو أنه يوجد أورام هاجرة مولدة ectopique générateur بالإضافة إلى محاور مسؤولة عن إطلاق GnRH متوضعة في داخل الارتفاع المتوسط في الدماغ éminence médiane.
- ◆ إن الفرضية الأكثر احتمالاً هي إلغاء العوامل المحيطة الغدية الصماوية - العصبية neuroendocrinlen للمحور الوطائي - النخامي - القندي وتسمح التقنيات الحديثة في الجراحة العصبية للوطاء بإزالة الورم في الحالات الشديدة.

ب - الأسباب المرضية للبلوغ المبكر الغير المعتمد على موجهات الاقناد:
يقدم الجدول 2-3 الأسباب المرضية للبلوغ المبكر.

1- البلوغ المبكر في تناذر McCune-Albright (MCA):

- ♦ يتميز تناذر MCA بالثلاثية التقليدية:
 - بقع جلدية بلون (القهوة بالحليب) Café au lait.
 - سوء تصنع ليفي يصيب عظاماً متعددة.
 - فرط نشاط الغدد الصماوية.
- نادراً ما يحدث نشاط جنسي مبكر précocité sexuelle عند المصابين بالبلوغ المبكر.
- ♦ إن الإصابة الجلدية تكون بشكل بقع بنية غامقة نوعاً ما وذات قياسات مختلفة و مهدبة effrangés وتصيب كل الجلد بما فيه الوجه، وبشكل خاص المنطقة القطنية العجزية lombo-sacré.
- ♦ قد تظهر أحياناً بعد ظهور العلامات الأولى للبلوغ المبكر مما يُسهل التشخيص.
- ♦ تتوضع الإصابة العظمية إما على العظام الطويلة (غالباً على عنق الفخذ وتبدو من صورته فجوات لا تزول)، أو في أسفل القحف حيث تأخذ الإصابة شكلاً كثيفاً كزغب القطن cotonneux وهناك خطر انضغاط العصب البصري.
- ♦ يحدث البلوغ المبكر في 35 - 50% من حالات تناذر MCA وهي نادرة لدى الفتيان وعملياً لوحظ شكلان سريريان لدى الفتيات الصغار:
 - أ) شكل قليل التطور بدون وجود آفات مرئية في الصورة الايكوغرافية للمبيض، كما يوجد تقدم بسيط في العمر العظمي.
 - ب) شكل شديد يترافق بجنسية مبكرة précocité sexuelle تشاهد غالباً لدى الرضع أو حديثي الولادة مع أكياس مبيضية ناكسة récidivant وزيادة في العمر العظمي كبيرة في الطول مؤدية إلى تناقص الطول النهائي.
- ♦ لقد وصفت أمراض أخرى غدية كفرط نشاط الدرق وفرط الكورتيزونية وفرط السوماتوتروپين hypersomatotropisme و الخرع و نقص فوسفات الدم.

جدول 2-3 : أسباب البلوغ المبكر غير المعتمد على موجّهات الأقنّاد

1- أسباب البلوغ المبكر غير المعتمد على موجّهات الأقنّاد لدى الجنسين:

الفتى: إنتاج الأندروجينات من الأقنّاد (المناسل):

- أورام مفرزة لـ HCG.
- التسمم بالتستوستيرون Testotoxicose.
- ورم غدي في خلايا ليديغ adénomes leydigiens.
- تناذر McCune-Albright.

- قصور الدرق البدني المكتسب Hypothroïdie primaire acquise.

الفتى: إنتاج الأندروجينات من خارج الأقنّاد exagonadique:

- حصار إنزيمي للإنزيم 21-hydroxylase (CYP12) وإنزيم 11B-hydroxylase (CYP11B1).
- ورم قشر الكظر corticosurénalome.
- ورم غدي مسبب للذكورة adénome virilissant.
- مقاومة للقسريات السكرية Résistance aux glucocorticoïdes.
- إعطاء الأندروجينات ذات المنشأ الخارجي.

الفتيات: إنتاج الأستروجينات من الأقنّاد:

- تناذر MCA.
- أكياس مبيضة Kystes ovariens.
- أورام مبيضة مفرزة.
- قصور الدرق البدني المكتسب.
- تناذر مفرز لـ HCG.
- تناذر Peutz-Jeghers.

الفتيات: إنتاج الأستروجينات من خارج الأقنّاد:

- ورم قشر الكظر.
- إعطاء الاستروجينات خارجية المنشأ.

2- أسباب البلوغ المبكر الكاذب الغير معتمد على موجّهات الأقنّاد:

الفتى: التأنث Féminisation:

- ورم قشر الكظر.
- أورام الخصية Tumeur testiculaire.
- تناذر Peutz-Jeghers.
- التعرض لاستروجينات خارجية المنشأ.

جدول 2-3 : /تابع/

الفتاة: الاسترجال virilisation:

- حصار إنزيمي لإنزيم 21-hydroxylase (CYP21) وإنزيم 11B-hydroxylase (CYP11B1)
- حصار إنزيمي لإنزيم 3β-hydroxy stéroïde déhydrogénase
- ورم مبيضي (ورم مذكر arrhénoblastome)
- مقاومة القشريات السكرية
- التعرض لأندروجينات خارجية المنشأ.

- كل ذلك يزيد الأمر تعقيداً في تفسير و فهم زيادة الطول في البلوغ المبكر وفي الاستجابة للعلاج بمحيطات إنزيم *aromatase*.
- عندما تترافق الأمراض الغدية مع إصابة عظمية منتشرة فإن تناذر MCA يتطور إلى مرض مزمن يسبب العجز ويؤثر على الحياة نفسها.
- تركز الاستقصاءات الهرمونية على اختبار LHRH حيث لا يحدث ارتفاع في FSH و LH وهذا ما يميز استقلالية المبيض، على العكس يرتفع استراديول البلازما حتى في غياب الإصابة الجلدية والعظمية وتدعونا هذه النتائج إلى التفكير بتناذر MCA . وهذا ما رأيناه عند رضيع يبلغ من العمر 6 أشهر ظهرت لديه بقع جلدية في المنطقة القطنية العجزية في عمر سنتين.
- تتوضع الطفرة التي تسبب تناذر MCA على مستوى الأكسون 8 (exon8) في المورثة αs وهي مسؤولة عن استبدال الأرجنين على المرمزة 201 codon باليسيتين أو الهيستدين. ويؤدي ذلك إلى خلل في وظيفة البروتين G، مما يؤدي إلى تعدد الإصابات في الغدد الصم لهذا التناذر.
- إن البحث عن هذه الطفرة ضروري بشكل خاص في المبيض حيث لاحظ فريق لومبروسو وجود الطفرة في 5 حالات من ستة، ويمكن البحث عنها أيضاً في العظام والجلد، وتكتشف بشكل أندر في الدم.
- من المؤكد وجود حالات متخالفة للواقع *hétérogénéité* في تناذر MCA لأنه لم تستطع التقنيات الحديثة أن تجد الطفرة دائماً. ومثال على ذلك إحدى مريضاتنا التي قمنا بفحص سائل الأكياس الجريبية الناكسة لديها لمرتين متتاليتين دون نجاح.

- على العكس من ذلك وُجدت الطفرة لدى الفتيات المصابات بالبلوغ المبكر الناتج عن الإصابة المبيضية المفردة *Autonomie ovarienne* دون وجود تظاهرات أخرى، مما يشير إلى تناذر MCA.
- قد لا يمكن العثور على طفرة MCA دائماً في النسيج المدروسة وذلك إما بسبب توزعها الفسيفسائي في النسيج المدروسة، أو ربما بسبب شذوذات وراثية أخرى مسؤولة (إصابة تحت الوحدات *sous-unités* للبروتين G....)

2- الأكياس المبيضية المفردة *Kystes Ovariens Autonomes*:

- تفرز الأكياس الجريبية الناكسة *récidivant* الأستروجين الذي قد يسبب البلوغ المبكر عند الفتاة الذي يتظاهر غالباً بغزارة طمث *ménoragie*
- يحتمل حدوث طفرة تقوم بتحريض متابع *Constitutive* لمستقبل FSH بطريقة مماثلة لما تحدثه طفرة MCA .

3- التسمم بالتستوسترون *Testotocxicose*:

- إن التسمم بالتستوسترون أو البلوغ المبكر العائلي غير المعتمد على موجهات الأقنود عند الفتيان مسؤول عن البلوغ المبكر متماثل الجنس *isosexuelle*.
- تظهر أعراض الاسترجال *virilisation* المبكر (نمو الأشعار ونمو القضيب وحب الشباب) التي تتناقض مع النمو الضعيف للخصيتين ويحدث ذلك لدى الفتى على الأغلب في عمر 2-7 سنوات.
- لقد وصفت أعراض سريرية أيضاً لدى حديثي الولادة *néonatale*.
- تساوي قيم التستوسترون القيم المشاهدة عند البلوغ، بينما تكون قيم FSH و LH منخفضة ولا تستجيب لـ LHRH.
- لقد تبين في عام 1993 حصول تنشيط متابع لمستقبل LH، وذلك نتيجة طفرة في مورثة مستقبل LH، وهذا ما يسبب التسمم بالتستوسترون.
- إن الطفرات هي المسؤولة عن التنبغ *transduction* أو النقل المستمر للإشارة داخل الخلية وبالتالي إنتاج التستوسترون من قبل خلايا ليدنغ.

- ♦ لا يؤدي هذا الشذوذ الوراثي إلى حدوث البلوغ المبكر لدى الإناث حيث يعتمد اصطناع الاستروئيدات في المبيض على FSH و LH.
- ♦ يحدث تفعيل المحور الموجه للأقنود في مرحلة البلوغ بشكل طبيعي، ولكن الأشخاص المصابين يصبحون عقيمين عند اكتمال البلوغ.

4- أورام خلايا ليبيغ *Tumeurs Leydigiennes*:

- ♦ إن هذه الأورام مسؤولة عن البلوغ المبكر مثلي الجنس *isosexuelle*.
- ♦ أعراض الإصابة بها هي الاسترجال المبكر (نمو الشعر ونمو القضيب وحب الشباب *acne*) وكذلك نمو الخصيتين بشكل غير متناظر *asymétrique* بين عمر 3-8 سنوات، مما يلفت الانتباه.
- ♦ تمائل قيم التستوسترون الملاحظة قيم تستوسترون البلوغ الطبيعي، بينما تكون موجهاً الأقنود منخفضة ولا تستجيب لـ LHRH.
- ♦ لا تُكتشف أورام Leydig بالجلس غالباً، لأنها في أكثر الأحيان أورام صغيرة لا تقيس سوى عدة ملليمترات، بينما يمكن أن يظهر الإيكوغرافي أحياناً أوراماً ناقصة الصدى.
- ♦ يمكن تأكيد التشخيص بخزعة الخصية، ولكن يبقى مع ذلك إجراء استئصال الخصية ضرورياً *orchidectomie*، حيث إن الورم صغير جداً ولا يمكن عزله من النسيج الخصوي السليم.
- ♦ عند الطفل يكون الورم عادة سليماً *bénigne*، بينما قد يكون خبيثاً *maligne* لدى البالغ.
- ♦ يوضع التشخيص التفريقي لتمييز ورم خلايا Leydig عن التسمم بالتستوسترون والأورام المفرزة لـ HCG أو لبقاء الخصية ضمن البطن *Inclusion testiculaire* في فرط تصنع الكظر الولادية.
- ♦ لقد اكتشفت طفرات منشطة لتحت الوحدة α للبروتين G في بعض أورام خلايا ليديغ، وقد تكون الطفرات الجسدية المفعلة لمستقبل LH مسؤولة عن بعض الأورام الغدية لخلايا ليديغ *adenomas leydigiens*.

5 - الأورام المفرزة لـ HCG:

- ♦ تمثل الأورام المفرزة لـ HCG 2% من أورام المناسل لدى الأطفال وهي مسؤولة عن البلوغ المبكر متمثل الجنس isosexuelle لدى الفتيان.
- ♦ إن العلامة التشخيصية الأولى التي تدعو لاستشارة الطبيب المختص هي الاسترجال virilisation المبكر (نمو الأشعار ونمو القضيب وحب الشباب acne) بينما يكون لدى الطفل خصى غير بالغة أو نامية بشكل بسيط.
- ♦ أما عند الفتاة فترتبط الأعراض بحجم الورم المسيطر (ضخامة كبدية hépatomégalle، أعراض تنفسية، حبن ascite)، كما يحدث نمو للأثداء بينما تحدث الشعرانية بدرجات متفاوتة.
- ♦ إن الأورام المفرزة لـ HCG ذات توضع متوسطي médiane فهي قد توجد داخل الدماغ (في 33% من الحالات وأكثر ما تكون في الغدة الصنوبرية) أو في الأفتناد (في أكثر من 50% من الحالات لدى الفتيات و10% من الحالات لدى الفتيان) أو في النصف médiastinal، أو في الكبد (ورم مصوري كبدي مفرز للبروتين الجنيني الفا فيتوبروتين ولـ HCG).
- ♦ بالإضافة لذلك يمكن أن تؤدي الأورام الدماغية إلى الإصابة بالبليلة التفهه وتراجع الطول بسبب حصول نقص في موجهة النمو somatotrope وأخيراً فرط توتر داخل القحف.
- ♦ يقوم التشخيص على المعاييرة المتكررة لـ HCG حيث إن قيم HCG الجائلة في الدوران قد تكون منخفضة جداً أو مرتفعة بشكل نبضات.
- ♦ يرتفع التستوسترون لدى الصبي وأحياناً قد يرتفع فوق قيمه عند البالغ ويرتفع الاستراديول أيضاً لدى الفتاة بشكل بسيط، بينما تكون قيم موجهات الأفتناد منخفضة ولا تستجيب لاختبار LHRH.
- ♦ يسمح إجراء التصوير بـ C.T.Scan أو M.R.I بتحديد مكان الورم.
- ♦ إن التسمم بالتستوسترون هو التشخيص التفريقي الأول لدى الفتى.
- ♦ غالباً ما يترافق تناذر Klinefelter مع تطور الأورام النصفية médiastinal المفرزة لـ HCG، وهذا ما يفسر ضرورة إجراء اللوحة الصبغية cerotype عند الفتى.

٧ - الأشكال الخاصة للبلوغ المبكر:

- إن البلوغ المبكر المترافق مع ظهور الصفات الجنسية الثانوية المحرّض (مثل: التقدم في الطول والنضج العظمي) تعتبر تشخيصاً سريرياً.
- أحياناً، الأمر لا ينطبق على الأشكال غير الكاملة الأعراض. وهي شائعة، ولكنها أحياناً صعبة التشخيص.

أ - التشخيص المبكر للأنداء (التثدي المبكر):

- يشخص نمو الأنداء بسهولة حيث يتميز بالبروز المفرد *isolée* لبرعم ثديي أو لبرعمين لثديين غير مؤلمين لدى فتاة يقل عمرها عن 7 أعوام وبشكل خاص تكون اللعوتان الثديتان *aréoles mammaires* غير مصطبغتين ولا تنمو الأشعار الجنسية لدى الفتاة و بالنسبة للأعضاء التناسلية الخارجية (الأشعار) *vulve* فإن لها مظهر طفولي كما هو الحال قبل البلوغ.
- هناك فترتان شائعتان لحدوث النمو المبكر للأنداء:
 - أ) عند الرضّع قبل عمر الستين حيث يحدث النمو المبكر بعيد الولادة أو خلال الأشهر الأولى من الحياة ولكنه يختفي قبل عمر الستين وقد وصفت تغيرات دورية في حجم الثدي.
 - ب) بين عمر 5 سنوات و 7 سنوات حيث يرتفع خطر حدوث البلوغ المبكر وقد وجد فريق فان ويتتر أن نسبة حدوث الحالة في ولاية Minnesota كان بنسبة 100000/21 في السنة.

1- عملياً، ما الفحوص المطلوبة؟

- بسبب معرفتنا بتواتر حدوث النمو المبكر للأنداء فإننا ننصح بإجراء المراقبة السريرية كل 3 أشهر التي تسمح أن نتحقق من نمط تطور الأنداء و التحقق من عدم حدوث تقدم في العمر العظمي ومن التراجع التلقائي للبراعم الثديية.
- أما في الحالات الأخرى أو في حال النمو الأكثر تأخراً للأنداء يُصوّر الحوض بالإيكوغرافي من أجل التحقق من أبعاد الرحم وقطر المبيضين الذي يكون أحياناً في الحدود العليا الطبيعية (30 mm طولاً). وقد لوحظ أحياناً وجود كيسات

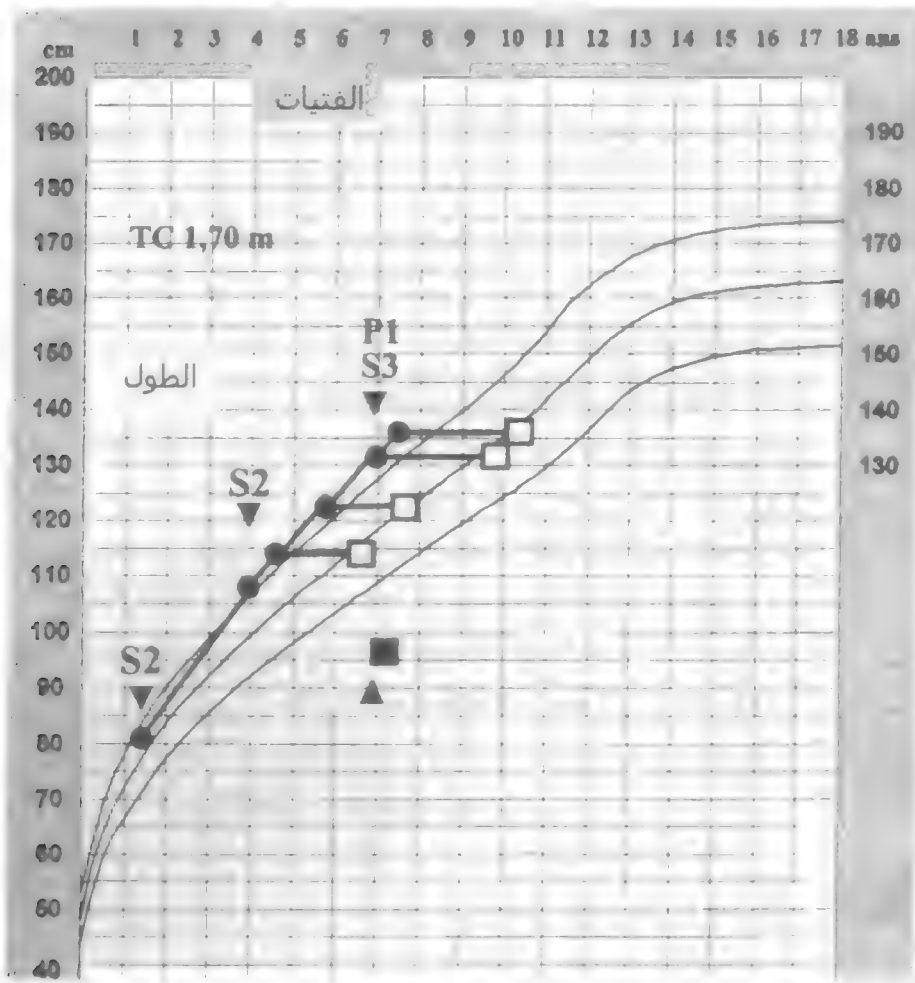
صغيرة حيث قد يكون السبب في النمو المبكر للأئداء هو وجود هذه الكيسات المبيضة.

2- الاستقصاءات الهرمونية:

- ♦ تكمل صورة الإيكوغرافي للرحم والمبيض في حال الشك بأن الحالة تقتصر فقط على نمو مفرد مبكر للأئداء.
- ♦ تكون قيم الاستراديول أقل من 15 بيكو غرام/مل، ولكن الذي يميز النمو المبكر للأئداء هو ارتفاع FSH عن قيمته الأساسية (القاعدية) حيث إن قمته أعلى بكثير من قمة LH بعد التحريض بـ LHRH. ويتيح ذلك كله، بالإضافة لمعطيات صور الإيكوغرافي، استبعاد أو تأكيد البلوغ المبكر الحقيقي.
- ♦ كما لم تشر الدراسات الطويلة الأمد لحالات ظهور الأئداء المبكر إلى وجود خطر الإصابة بسرطان الثدي.

3 - أشكال العبور من التثدي المبكر المفرد إلى البلوغ المبكر الحقيقي:

- ♦ لاحظ جميع السريريين وجود حالات من النمو المبكر للأئداء الذي تراجع تلقائياً وهناك حالات أخرى من التثدي المبكر *thélarche précoce* تتطور بشكل ثانوي إلى بلوغ مبكر حقيقي.
- ♦ إن نمو الأئداء هو الصفة الجنسية الثانوية والوحيدة التي تلاحظ أثناء الطفولة، و يمكن أن ترافق بتقدم في الطول والعمر العظمي.
- ♦ يجب أن نبحث بشكل منتظم لدى الفتيات عن العلامات الأولى للخطر خاصة زيادة الطول غير الطبيعية وحصول تقدم في العمر العظمي.
- ♦ في الحالات التي يتم فيها الانتقال من النمو المبكر للأئداء إلى الأشكال المتطورة من البلوغ المبكر الحقيقي تُعتبر فحوص الغدد الصم وتصوير الرحم والمبيضين بالإيكوغرافي ضرورية جداً ولا غنى عنها من أجل تقدير درجة تطور البلوغ وبالتالي تحديد استطباب المعالجة بمماثلات *analogue* لـ LHRH.



شكل 2-3: الانتقال من النمو المبكر للأنثى، *thelarche précoce* إلى البلوغ المبكر *puberté précoce*

- يبدأ نمو الثديين بعمر 15 شهراً.
- يتسارع النمو والنضج العظمي في عمر 4 سنوات ونصف، حيث يتقدم العمر العظمي بستين نسبة إلى عمر العصابة.
- في عمر 6 سنوات و9 أشهر يزداد حجم الثديين ويتسارع النضج العظمي، حيث تبدأ بالمعالجة بمعايير LHRH J analogue.
- لوحظ عدم نمو الأشعار في منطقة العانة (P) *pilosité pubienne*.
- تعمل (S) مراحل تصنيف Tanner لنمو الأنثى.
- TC الطول الهدف *Taille Cible*.

ب - النمو المبكر للأشعار الجنسية (نمو أشعار العانة المبكر أو نشاط الكظر المبكر):

- ♦ يعني الظهور المفرد isolée للأشعار الجنسية قبل عمر 8 سنوات عند الفتاة وقبل عمر 10 سنوات لدى الفتي وهو أكثر شيوعاً لدى الإناث (70-80% من الحالات).
- ♦ يحدث ارتفاع فيزيولوجي في أندروجينات قشر الكظر في عمر 6-7 سنوات لدى الفتاة وعمر 8-9 سنوات لدى الصبي، كما ترتفع نسبة الستيرويدات التي يفرزها المبيض أو الخصية بشكل تال لارتفاع أندروجينات قشر الكظر، وعادة هذا الارتفاع صامت سريرياً mute. ولا تزال آلية ظهور الأشعار الجنسية المبكر غير معروفة.
- ♦ بشكل عام يتم الفحص بين عمر 3-7 سنوات للفتيات اللواتي يعانين من ظهور الأشعار في العانة أو الشفرين الكبيرين بشكل معتدل (المرحلة 2 أو 3 من تصنيف Tanner) الذي لم يتطور إلا بشكل ضئيل خلال عدة سنوات، وذلك في الأشكال الغامضة idiopathique من المرض.
- ♦ ترافق الشعرانية أحياناً بفرط تنسج البظر وظهور حب الشباب ancé وتغرق إبطي. ونادراً ما يسبق نمو الأشعار في منطقة الإبطن نموها في منطقة العانة الذي نشاهده بشكل منتظم لدى كلا الجنسين في حالات الاعتلال الدماغي المزمنة، وأحياناً في بعض الحالات الاختلاجية Convulsivante.
- ♦ كما يزيد الطول بشكل عام بنسبة +0.5 إلى +1 DS (انحراف معياري)، أما العمر العظمي فلا يزيد أكثر من سنة على عمر الطفل ويبقى ثابتاً في الأشكال الغامضة من المرض.
- ♦ يهدف الاستقصاء الهرموني إلى عدة أمور، من أهمها استبعاد حصول فرط تنسج في قشر الكظر.
- ♦ يمكن أن يحدث ظهور الأشعار المبكر نتيجة لحصارين إنزيمين :
- كعوز إنزيم 21-hydroxylase و 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.
- عوز إنزيم 11β hydroxylase يمكن أن يؤدي إلى الشعرانية نظرياً، ولكن لم تثبت أي دراسة على حد معرفتنا حصول هذا الشيط.

1- البحث عن سبب غير تقليدي لفرط تصنع قشر الكظر الخلقي نتيجة عوز إنزيم 21-hydroxylase:

- ♦ يمثل 5% من حالات نمو الشعر المبكر في أوروبا و 0-6% في الولايات المتحدة بحسب المنطقة.
- ♦ يتم إجراء اختبار بـ ACTH (Synacthène®) ومعايرة 17-OH-progesterone بشكل أساسي.
- ♦ نعتبر الحالة مرضية عندما يحدث ارتفاع في 17-OH-P بمقدار أعلى من 30-45 nmol/l أو 10-15 ng/ml في الأزمنة 30 أو 60 دقيقة من الاختبار، وهذا ما يلاحظ في 20-50% من الحالات، أو ارتفاع بمقدار أعلى من 15 ng/ml في 95% من الحالات.
- ♦ يشير ارتفاع 17-OH-P إلى مقدار 7-10 ng/ml إلى أن الشخص المصاب متخالف اللواقح لمورثة 21-hydroxylase، بينما تدل القيم الأقل من 2 ng/ml من 17-OH-P على استبعاد الشكل غير التقليدي لتثبيط إنزيم 21-hydroxylase مع 97-100% من القيم الاحتمالية السلبية.
- ♦ قد لا تلاحظ أحياناً الأشكال غير التقليدية لفرط تصنع قشر الكظر إلا بعد البلوغ أمام الأعراض السريرية المتمثلة بالحوض المؤلم والشعرانية.

2- مسؤولية التثبيط الإنزيمي لإنزيم 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD):

- ♦ من الصعوبة أن نشرح ارتفاع مركب Δ5-prégenénes (وخاصة 17-OH-Δ5 prégnénolone) بعد إعطاء ACTH.
- ♦ بالنسبة للبعض يجب أن يتخطى هذا الارتفاع 10 أضعاف الاستجابة الطبيعية ليعتبر ذلك سبباً لظهور الأشعار العانية المبكر.
- ♦ تتوجه الدراسات الحديثة إلى كشف الشذوذات الموروثة لدى المصاب على اعتبار أن الاستقصاءات الهرمونية ليست كافية.
- ♦ في عام 1994 اكتشف فريق ميندونكا وجود طفرة في المورثة 3β-HSD من النمط الثاني type 2 لدى فتاة مصابة بالظهور المبكر للأشعار.

- ♦ في عائلة أخرى أدت الطفرة في المورثة إلى إصابة الأخوين بجنوثة كاذبة pseudo-hermaphrodisme أما الأختان المصابتان بنفس الطفرة فلم تظهر لديهما الأعراض السريرية.
- ♦ قامت المجموعة البحثية السابقة بفحص 8 فتيات مصابات بالبلوغ المبكر، لديهن ارتفاع $\Delta 5\text{-prégnénes}$ ، وتتوافق الأعراض الهرمونية لديهن مع أعراض عوز إنزيم $3\beta\text{-HSD}$ ، وقد وجد لدى اثنتين من الفتيات طفرة في مورثة إنزيم $3\beta\text{-HSD}$ ، بينما لم توجد هذه الطفرة لدى 50 شاهداً، ويجب فحص عدد أكبر من المرضى من أجل تأكيد ذلك.
- ♦ يجدر بالذكر أنه لا يمكن تأكيد عوز $3\beta\text{-HSD}$ بالاستقصاءات الهرمونية فقط في حالة فتاة مصابة بالشعرانية المبكرة إلا صدفة.

3 - أورام قشر الكظر:

- ♦ نادرة لدى الأطفال، حيث يحدث لدى الفتيات فرط تنسج في البظر، وعند الصبيان تحدث زيادة في حجم الأعضاء الجنسية الخارجية.
- ♦ غالباً ما تكون الشعرانية الجنسية المبكرة هي العرض الأول الذي يدعو لاستشارة الطبيب.
- ♦ في حالة الإفراز المسيطر للأندروجينات من قشر الكظر (ورم غدي مذكر $\text{adénome virilisant}$) يتقدم الطول والعمر العظمي بشكل سريع.
- ♦ أما في حالة ورم قشر الكظر الذي يحدث فيه فرط إفراز لأنواع الستيرويدات الثلاثة (القشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية والأندروجينات) تكون سرعة النمو أبطأ، وتشير الأعراض السريرية إلى متلازمة Cushing.
- ♦ في هذه الأورام، تتخطى قيم الكورتيزول الحر في بول 24 ساعة أكثر من 80 ميكرو غرام، بينما يتجاوز 17-cétostérone بشكل عام 10 mg/24 h .
- ♦ كما تتخطى القيم البلاسمية للأندروجينات القيم التي نلاحظها في حال عوز إنزيم 21-hydroxylase .
- ♦ نستطيع بواسطة صورة الرنين المغناطيسي لقشر الكظر M.R.I و التصوير الطبقي المحوري C.T.Scan تحديد مكان الورم.

4- تشخيص نمو الأشعار الجنسية المبكر Pubarche أو النشاط المبكر لقشر الكظر adrénarche الغامض السبب:

- ♦ إذا لم نكتشف وجود أي من الأسباب السابقة نقول بأن الحالة التي أمامنا هي: نمو أشعار مبكر أو نشاط مبكر لقشر الكظر ناتج عن سبب غامض.
- ♦ فرط النشاط المبكر لقشر الكظر هو السبب في فرط التصنيع أثناء الفترة ما قبل البلوغ، حيث يُلاحظ فرط نشاط في السيوكروم P450C17a القشر كظري، ويشير (SDHA) déhydroépiandrosterone ذو المنشأ القشري بشكل نوعي إلى الإصابة.
- ♦ حيث تزداد قيمه في الدم بالنسبة إلى العمر، وأحياناً تتخطى القيم الطبيعية وتعدى مثيلاتها المشاهدة في المراحل الموافقة من تصنيف Tanner.
- ♦ تكون الستيرويدات الأخرى (DHA و 4-androstenedione والتستوسترون) أقل ارتفاعاً.
- ♦ دُرُس تطور الإصابة على المدى الطويل من قبل Ibanez في أسبانيا و Vidris في إيطاليا بشكل خاص، حيث لوحظ أن العمر الوسطي لنمو الشدين هو 9.7 سنة (لدى 69 فتاة)، وأن العمر الوسطي لظهور الدورات الأولى هو 12 سنة (لدى 49 فتاة)، وكان الطول النهائي لدى 38 فتاة هو 1.6 m وسطياً، وهو يزيد على طول الأم.
- ♦ إذاً إنذار قصر القامة في حالة نمو الأشعار Pubarche المبكر أو نمو الأشعار المبكر ليس سبباً بالمقارنة مع حالة البلوغ المبكر غير المعالجة، حيث أوضحت بعض الدراسات أن الطول كان أقل من المتوقع.
- ♦ أشار Ibanez وفريقه إلى خطورة حدوث الشعرانية hirsutisme والكيسات المتعددة البيضية Polykystose ovarienne بين عمر 13-15 سنة، وإلى أهمية المراقبة السريرية بالإيكوغرافي للمبيضين لدى البالغات اللواتي بدأت لديهن الدورات الطمثية.
- ♦ لقد دُرُس خطر حدوث فرط أندروجيني hyperandrogénie من منشأ مبيضي لدى هؤلاء الفتيات، حيث وجدت علاقة إيجابية بين قيم SDHA وقيم 4- androstenedione في حال تشخيص نمو الأشعار المبكر واستجابة 17-OH-P إلى ممانات LHRH.

- ♦ إن الأشخاص الذين تحدث لديهم استجابة قوية لستيرويدات قشر الكظر يعانون من احتمال خطر حدوث فرط أندروجيني مبيضي لديهم بعد البلوغ.
- ♦ تمت الإشارة إلى أعراض تحدث بشكل متأخر، كفرط الإنسولين والمقاومة للإنسولين التي ترتبط بدرجة فرط الأندروجينية، وكذلك خطر الإصابة المبكرة بالأمراض القلبية الوعائية.
- ♦ أخيراً توجد علاقة بين نقص الوزن عند الولادة وشدة الإصابة بنمو الأشعار المبكر.
- ♦ كما أثبتت أبحاث Ibanez ومجموعته ترافق صغر حجم الجنين مع نمو الأشعار الجنسية المبكر وخلل لوظيفة المبيضة وفرط الإنسولين واضطراب شحوم الدم .dyslipidémic
- ♦ إن النمو المبكر للأشعار الجنسية ليس له دائماً هذه الصورة البسيطة المعروفة في طب الغدد الصم.

VI - المعالجة:

أ - البلوغ المبكر المعتمد على موجهات الأقنادة:

- ♦ تستعمل أدوية فعالة في معالجة البلوغ المبكر المركزي منذ أواسط الثمانيات.
- ♦ لقد حلت ممثلات LHRH مكان الميدروكسي بروجسترون médroxgyprogesterone و acétate de cyprotérone والمسمى تجارياً (Androcure®).

1- دوائياً:

- ♦ إن LHRH أو GnRH الذي يفرزه المهاد هو ديكاببتيد يحرض إفراز FSH و LH من النخامي، وقد تم اصطناع ممثلات صناعية لـ LHRH تسمى "ممثلات LHRH". وهي تعطى بالطريق العضلي triptoréline أو Décapeptyl®، أو بطريق تحت الجلد louproréline أو Enantone® وهي ذات تأثير مديد يتيح إعطاء الحقن كل 4 أسابيع.
- ♦ يقوم تأثيرها على ألفتها للمستقبلات الغشائية للخلايا المفرزة لـ FSH و LH، ويظهر التأثير الشاد agoniste لممثلات LHRH في أنها تحت على الإفراز المطول والمكثف لـ FSH وخاصة لـ LH.

- يحدث الفعل المشبط لهذه المماثلات بسبب انعدام التحسس لها، حيث يحرض مماثل LHRH في البداية إفرازاً زائداً من FSH و LH، ولكن هذا التأثير يختفي بعد عدة أيام عندما تختفي التراكيز الجائلة في الدوران.
- إن مماثلات LHRH تثبط إفراز GnRH النبضي وتثبط تحرر تحت الوحدة p لـ LH.
- قد يتبع الارتفاع المؤقت في موجهاات الأقناده والملاحظ بعد الحقن الأولي حدوث نزف رحمي métrorragie.
- حالياً تتم دراسة Leuproréline ذي تحرر مديد الأمد حيث يحقن كل 3 ثلاثة أشهر، وهو حالياً في الطور السريري للتجربة.

2- الاستطبابات العلاجية:

- بدايةً، هناك العديد من الأمور التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار:
 1. عمر بداية البلوغ وتطور الخصائص الجنسية الثانوية.
 2. وجود بلوغ قابل للتراجع عفوياً.
 3. مدى سرعة تقدم الوزن والعمر العظمي وصعوبة تقدير الطول المتوقع.
 4. مدى الأذى النفسي والعاطفي الذي يتغير بحسب العائلة والمنطقة.
- أ - خصائص القرار العلاجي:
 - بما أن الهدف هو إيقاف إنتاج الستيروئيدات الجنسية، تستطب المعالجة في الحالات المتطورة للإصابة، خاصة عندما يتخطى العمر العظمي العمر الطولي وعندما تكتمل الخصائص الجنسية الثانوية.
 - في هذه الحالة، تزيد نسبة إفراز LH/FSH بشكل عام على 0.6، وذلك عند إجراء اختبار LHRH، الأمر الذي يؤكد البلوغ التطوري.
 - إن مدة المعالجة على الأقل سنتان. وعند بدء المعالجة عند الطفل الصغير، فإننا نستطيع أن نترك لأنفسنا استراحة علاجية بعد إعادة تقييم العمر العظمي إلى الوضع الطبيعي.
 - وفقاً لتجربتنا لدى الأطفال، نؤكد على أن المعالجة ضرورية بغض النظر عن مدة العلاج.

♦ يُقرر إيقاف المعالجة بممثالات LHRH عندما يبلغ العمر العظمي 12 سنة لدى الفتاة، و14 سنة لدى الفتى.

♦ بعد ذلك، تحدث استعادة محدودة لقفزة البلوغ، مع عدم زوال خطر حدوث نقص في الطول.

ب - خصائص عدم اتخاذ القرار العلاجي:

- ♦ في هذه الحالات يكون المريض بالضرورة فتاة.
- ♦ لا يمثل نمو الأثداء المبكر والنمو المبكر لأشعار العانة المفرد بذاتهما استطباً.
- ♦ مع ذلك، وبشكل خاص يمكن أن يتطور النمو المبكر للأثداء المفرد باتجاه بلوغ مبكر.
- ♦ يجب في حال الشك أن نطلب المراقبة السريرية والشعاعية (الإيكوغرافي للمبيضين والعمر العظمي) والهرمونية من أجل أن نقرر ضرورة المعالجة.

ج - الحالات الخاصة للبلوغ المبكر:

♦ تشاهد بشكل شائع لدى الفتيات بعمر 7-9 سنوات وأقل بكثير لدى الفتيان بعمر 9-11 سنة، يوجد احتمالان عملياً:

1. الخصائص الجنسية متطورة بشكل بسيط (المرحلة الثانية لتصنيف Tanner) وذلك أثناء إجراء الفحص للمرة الأولى، ولا يتخطى تقدم العمر العظمي العمر الزمني السنة الواحدة والرحم غير محرض وذروة LH أقل من ذروة FSH. من الواجب مراقبة هؤلاء الأطفال كل 3 شهور.

2. الخصائص الجنسية تتطور بشكل سريع (بلوغ انفجاري)، وفي هذه الحالة تستطب المعالجة.

3 - النتائج:

أ - التطور السريري والتغيرات الهرمونية:

- ♦ يتراجع حجم الثديين وحجم الخصيتين بعد 3 أشهر من المعالجة.
- ♦ يجب الانتظار فترة 6 أشهر إلى سنة من أجل تقييم تراجع النمو للأثداء والتأثيرات على النضج العظمي.

- ♦ تعود قيم FSH و LH الناتجة عن التحريض بـ LHRH، وكذلك قيم الاستراديول والتستوسترون إلى مستواها قبل البلوغ بعد ثلاثة أشهر من المعالجة.
- ♦ عملياً يكفي قياس القيم الأساسية (القاعدية) للاستراديول والتستوسترون من أجل تقييم فعالية المعالجة، ولا توجد تأثيرات جانبية للمعالجة.
- ♦ تلاحظ زيادة الوزن لدى الفتيات مما يدفع الأهل لاستشارة الطبيب، غالباً ما تسبق زيادة الوزن إعطاء ممثّل LHRH، ولكن تتفاقم هذه الزيادة بعد بدء المعالجة.

ب - تقدير الطول النهائي قبل بدء المعالجة:

- ♦ تبذل جهود كبيرة في السنوات الأخيرة من أجل تقدير الطول، وبالتالي من أجل اتخاذ القرار العلاجي في حالات البلوغ المبكر بشكل خاص.
- ♦ إن لمقارنة طول مجموعات الأطفال المعالجين وغير المعالجين قيمة هامة، حيث إن طول الأطفال المعالجين أعلى بكثير كما أظهر ذلك Chaussain ومجموعته وCarel ومجموعته.
- ♦ إن النتائج المنشورة من قبل Paul ومجموعته قابلة للمقارنة.

جدول 2-4: - الطول النهائي لدى مجموعتين من الأطفال المصابين بالبلوغ المبكر المركزي.
- مع المعالجة وبدون المعالجة (نمت المعالجة بـ Triptoréline. حسب JC Carel

المرضى	العدد (N)	عمر بدء البلوغ (سنة)	الطول النهائي (cm)
فتيات	غير معالج: 86	1.9 + 5.3	7.6 + 152.3
	معالج: 58	1.6 + 6.3	5.9 + 161.1
فتيان	غير معالج: 26	2.9 + 4.8	7.5 + 156.6
	معالج: 8	3 + 7.1	6.4 + 172.8

- ♦ ضمن هذا العمل، يشير تحليل خصائص إيقاف المعالجة بممثّلات LHRH إلى انخفاض شدة سرعة النمو عند متابعة المعالجة بعد عمر 11 سنة لدى الفتيات.
- ♦ قد يكون واجباً أخذ العمر العظمي بعين الاعتبار من أجل تحديد اللحظة الفضلى لإيقاف المعالجة.

- هناك أمر هام آخر يتمثل بتقدير توقع الطول النهائي قبل المعالجة ومقارنته مع الطول النهائي الذي سيتم الحصول عليه، وإن الصعوبة هي في طرائق توقع الطول.
- كثيراً ما يتم استعمال الطول الهدف بالاعتماد على طول الوالدين، وكذلك جداول Bayley et Pinneau التي أثبت Zachmann صحتها لدى الفتيات في حالات البلوغ المبكر، ولكن ليس لدى الفتيان.
- لقد استعمل Brauner ومجموعته الطول الهدف لدى مجموعتين من الفتيات اللواتي كان توقع الطول لديهن أكبر من 1.55 m من أجل المجموعة الأولى غير المعالجة (شكل قليل التطور من البلوغ المبكر)، وأقل من 1.55 m من أجل المجموعة الثانية المعالجة بـ GnRH (شكل شديد التطور للبلوغ المبكر)، وقد كان ربح الطول 6.5 cm عند 19 فتاة معالجة، بينما كان الطول النهائي متوافقاً مع الطول المتوقع لدى الفتيات غير المعالجات.

ج - التحليل :

- على طبيب الغدد الصم عند استشارته أن يركز على ملاحظة تقدير درجة تطور البلوغ المبكر على أساس الخصائص المتعلقة بالنمو والأسس الهرمونية.
- تتطلب قراءة العمر العظمي أن يكون الطبيب متمرساً، حيث أن تقدير الطول والقرار العلاجي يعتمد على دقة هذه القراءة لصورة العمر العظمي المنجزة.
- عندما يتردد الطبيب في المعالجة فإن عليه أن يدعم رأيه بالفحوص السريرية المتكررة ومعطيات الصور الشعاعية و معطيات التحاليل الهرمونية.

ب - البلوغ المبكر غير المعتمد على موجّهات الأقنادة:

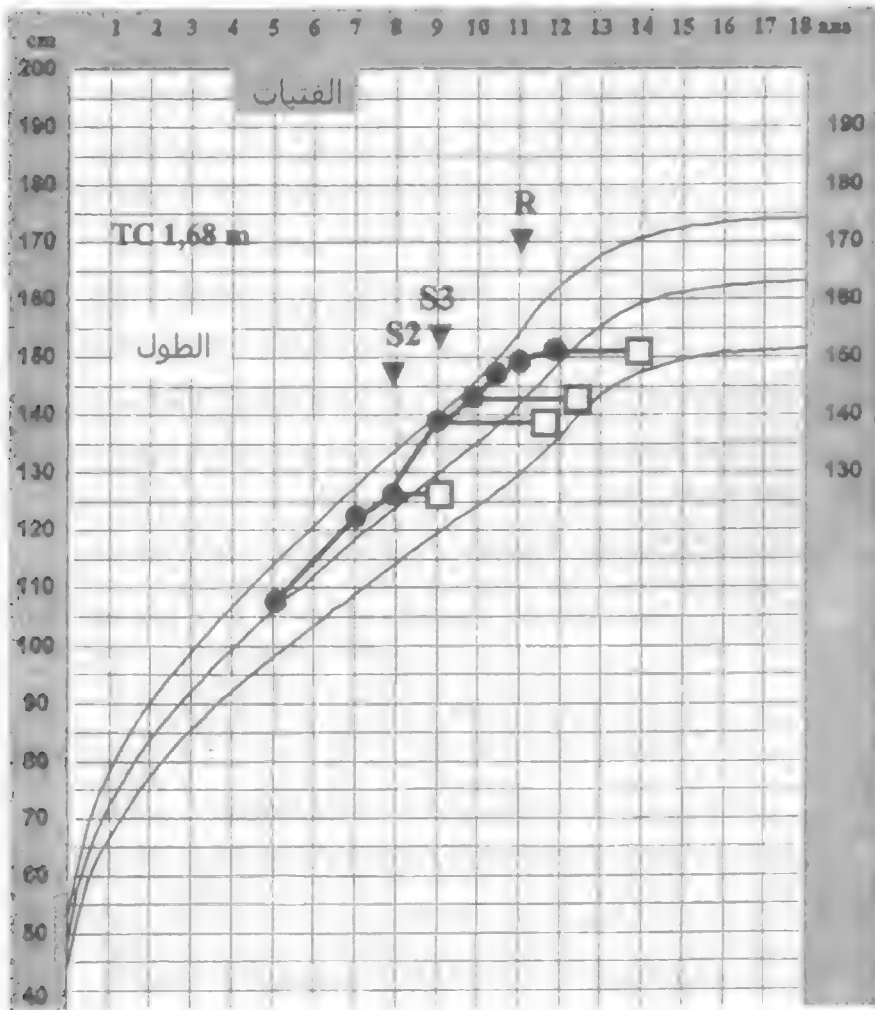
1 - تناذر McCune-Albright:

- منذ عام 1986، لوحظ تحسن الفعالية العلاجية للبلوغ المبكر المستقل عن المبيض حيث لم تكن ممثلات LHRH فعالة.
- توجد مشبطات لإنزيم aromatase (الإنزيم الجسيمي الصفري micosomiale الذي يعتمد على السيوكروم P 450 والذي يحفز تحول الأندروجينات إلى أستروجينات في المبيضين، وخاصة تحوّل Δ^4 -androstenedione إلى أسترون oestrone، وتحول التستوسترون إلى استراديول).

- ♦ إن Testolactone هو واحد من هذه المثبطات، وتشق صيغته الكيميائية من androsténedione، وهو يثبط فعالية إنزيم aromatase بآلية التثبيط التنافسي مما يؤدي إلى تخفيض إنتاج الأستروجينات، وقد تكون المثبطات الأكثر قوة لـ aromatase مثل Letrozole أكثر فعالية.
- ♦ يستعمل Testolactone (مضغوطات 50 mg) بجرعة 24 ساعة / 40 mg. 4-6 مرات يومياً، وهذا الأمر قد يشكل عامل خطورة لترك العلاج بسبب العدد الكبير من المضغوطات المتأولة.
- ♦ من الصعوبة بمكان تحليل النتائج بسبب تفاوت شدة الأشكال السريرية لهذا التآذر.
- ♦ لاحظ Feuillan ومجموعته حدوث زوال الفعالية العلاجية بعد 1-3 سنوات من العلاج وظهوراً مبكراً أكثر للبلوغ المركزي عندما يبلغ النضج العظمي 12 سنة.
- ♦ بالرغم من عدم وجود دراسة تحليلية لعدد كبير من الحالات لفترة طويلة، يظهر أن البلوغ المبكر يستجيب بشكل أفضل للمعالجة في الأشكال قليلة التطور، وخاصة في حال عدم وجود كيسات مبيضة.
- ♦ على العكس من ذلك في تآذرات MCA المترافقة مع كيسات جريبية التي تكون أحياناً ضخمة وناكسة، توجد إمكانية الإجراء الجراحي الذي يسمح بإزالة الكيسات وتخفيض القيم الجانلة من الاستراديول.
- ♦ على الرغم من المعالجة المحافظة والجراحية، فإن الحفاظ على المبيضين لا يكون دائماً ممكناً، وأحياناً يكون استئصالهما الطريقة الوحيدة لإيقاف نزف الرحم.
- ♦ إن مصير وظيفة المبيضين غير معروف بشكل جيد، ولكن يمكن أن يتناقص نشاط المبيضين لدى بعض المرضى في فترة البلوغ.

2- التسمم بالتستوسترون:

- ♦ بسبب ندرة الإصابة، من الصعب جداً أن نضع خطة علاجية.
- ♦ يمكن إنقاص فرط إفراز التستوسترون في بعض الحالات بإعطاء أستيات الميدروكسي بروجسترون acétate de médroxyproestérone والكيونازول kétékonazole، وكذلك يجب الإشارة إلى احتمال حصول تسمم كبدي بالكيونازول، ولذلك من المفضل إشراك مثبط للأروماتاز (Testolactone) مع السيرونولاكسون المذكر.



الشكل 2-4 : مثال عن بلوغ انجابي يحدث لدى فتاة عمرها أقل من 8 سنوات.

- ♦ تم فحص الفتاة للمرة الأولى في عمر 9 سنوات، حيث كان النضج العظمي قريباً من 12 سنة، الأمر الذي دعا للمعالجة.
- ♦ كان الطول النهائي أقل من الطول الهدف (1.68 cm).
- ♦ S: stade مراحل Tanner لنمو الثدي.
- ♦ R: ظهور الدورة الشهرية الأولى.
- ♦ TC: الطول الهدف Taille Cible.

تأخر البلوغ

- ♦ يتمثل تأخر البلوغ لدى الفتاة في غياب تطور الأنداء في عمر 13 سنة، وعدم حدوث زيادة في حجم الخصيتين في عمر 14 سنة لدى الصبي.
- ♦ أمام هذه الأعراض، يتركز الاستجواب على السوابق العائلية والشخصية ويبحث عن تناول أدوية وعن وجود أمراض مزمنة.
- ♦ تدعو الهبات الساخنة *bouffées de chaleur* عند الفتاة إلى الشك بقصور المبيضين.
- ♦ يبحث الاستقصاء الغذائي عن وجود قهم *anorexie* أو سلوك شاذ في اختيار الأغذية.
- ♦ يحدد الفحص السريري الوزن والطول و *BMI* (body mass index) مؤشر الكتلة الجسدية = الوزن \ (الطول)² ودرجة تطور البلوغ ومظهر الأعضاء الجنسية الخارجية (غموض جنسي *ambiguïté sexuelles*، هجرة الخصيتين، قضيب صغير).
- ♦ كما يتم تقدير العمر العظمي.
- ♦ تميز المعايير البلازمية القاعدية و بعد التحريض بـ GnRH لموجات الأنداد بين قصور موجات الأنداد و تأخر البلوغ البسيط وترتفع موجات الأنداد في حالة عسر تصنع الأنداد.
- ♦ يتم معايرة قيم البرولاكتين (PRL) والهرمون النخامي الحاث للدرق (TSH) وعامل النمو المحب للإنسولين (IGF-I).
- ♦ يسمح تصوير الحوض بالإيكوغرافي لدى الفتيات بتقدير أبعاد وموقع الأنداد، ويجب أن يبحث تصوير الإيكوغرافي عن وجود الخصيتين داخل القنوات الإربية (إمكانية كون المريض ظاهرياً أنثى ولكن نمطه الوراثي XY).

- يمكن إثبات المناسل الذكرية بمعيرة هرمون (AMH) hormone antimullérienne.

1 - تأخر البلوغ المترافق بموجهات أقناد طبيعية أو منخفضة:

توجد مصنفة في الجدول 3-1 و 3-2.

أ - تأخر البلوغ البسيط:

- يحدث لدى الفتيات بشكل أقل بكثير من الفتيان.
- غالباً ما يترافق بتأخر في الطول.
- يجب البحث لدى كلا الجنسين عن سوابق عائلية لتأخر البلوغ.
- يوضح منحني النمو سرعة نمو قبل البلوغ بمقدار 5 cm/سنة.
- توافق الفحوص الحيوية والفحوص بالإيكوغرافي حالة ما قبل البلوغ.
- يكفي في هذه الحالات عدم المعالجة والمراقبة المنتظمة للطفل والعمر العظمي بشكل خاص.
- من غير الممكن تمييز تأخر البلوغ البسيط عن عوز موجهات الأقناد قبل أن يتخطى العمر العظمي 13-14 سنة.

جدول 3-1: الأسباب المرضية لتأخر البلوغ عند مريض يبدو ظاهرياً أنثى

أ: في حال ارتفاع موجهات الأقناد:

- تناذر Tanner
- حالات أخرى من سوء تكون الأقناد (نقي xx أو xy)
- قصور المبيض المكتسب (فيروسى، سمى، مناعى ذاتى)
- شذوذات في اصطناع التستوسترون.
- شذوذات تؤدي إلى عدم تفعيل مورثات مستقبلات LH وFSH.
- قصور الغدد جارات الدرقية الكاذب.

ب: في حال انخفاض موجهات الأقناد:

- * بشكل مؤقت:
- تأخر بسيط في البلوغ

جدول 3-1: /تابع/

- القهم العصابي.
- أمراض مزمنة.
- قصور الدرق.
- فرط الكورتيزون.
- * بشكل نهائي :
- نقص مفرد (isolé) أو مشترك في موجات الأقداد.
- تناذر كالمان.
- طفرات في مستقبل GnRH.
- أمراض مهادية-نخامية.
- حالات أخرى للقصور النخامي.
- ورم غدي بالبرولاكتين.
- تناذرات مشوهة عديدة الأشكال (Bardet-Bied, Parder-Willi) polymatformatifs

ب - تأخر البلوغ ذو المنشأ الوطائي - النخامي:

- ♦ في جميع الحالات يجب البحث أثناء إجراء صورة الرنين المغناطيسي للمنطقة الوطائية - النخامية **hypothalamo-hypophysaire**، عند وجود ورم أو شذوذات في السويقة النخامية أو التهاب نخامي **hypophysite**.
- ♦ تشكل الإصابات الوظيفية الأسباب الأكثر شيوعاً لتأخر البلوغ ولانقطاع الطمث الأولي عند الفتاة.
- ♦ تشير نتائج اختبار الاستروبروجسترون إلى (يقوم هذا الفحص على إعطاء الإستروبروجسترون لمدة 10 أيام):
 - الإيجابية : عند حدوث الدورة خلال الأيام الخمسة التالية لإعطاء الإستروبروجسترون.
 - السلبية : عدم حدوث الدورة الشهرية مما يشير إلى وجود عوز استروجيني شديد.
- ♦ يكون الاستراديول البلازمي منخفضاً، أما قيم LH و FSH فهي طبيعية أو منخفضة.
- ♦ يعطي اختبار التحريض بـ GnRH الهرمون المطلق للهرمون الموجه للأقداد (**gonadotrophine hormone-relasing hormone**) استجابة طبيعية أو مسطحة **plate** لموجات الأقداد.

- ♦ يصنّف أحياناً انقطاع الطمث عند الفتاة على أنه نفسي المنشأ (psgchogène)، ويتعلق هذا الانقطاع دائماً بوارد غير كاف من الحريات، ونجد هذا النمط من الأعراض لدى الفتيات اللواتي يمارسن الرياضة.
- ♦ تتظاهر الأشكال الكاملة للعوز الخلقي لموجّهات الأقنّاد، بعدم حدوث البلوغ، ولكن قد توجد أحياناً درجة بسيطة من تطور البلوغ.
- ♦ تناذر Kallmann (غير المرتبط مع الصبغي x لدى الإناث) الذي يترافق مع قصور في موجّهات الأقنّاد وفقدان لحاسة الشم (خشام) anosmie، ينتج عن هجرة شاذة للعصبونات المفردة لـ GnRH أثناء الحياة الجنينية.
- ♦ على المستوى السريري، نبحث عن عدم نزول الخصية إلى الصفن Cryptorchidie وصغر القضيب وصمم وتشوهات كلوية وشذوذات الخط المتوسط (شق قبة الحنك).
- ♦ ويلاحظ في صورة الرنين المغناطيسي غياب البصلات الشمية bulbes olfactifs أو نقص تشكيلها ولم يحدد بعد المركب الجزيئي المسؤول عن تناذرات Kallman التي تخص الإناث.
- ♦ وصفت مؤخراً طفرات في مستقبل GnRH وذلك في حالات نقص موجّهات الأقنّاد الخلقي العائلي غير المترافق بفقدان حاسة الشم.
- ♦ لوحظ شذوذ في مورثة LH عند مراهق عمره 17 سنة بسبب تأخر البلوغ، وقد أثبت وجود طفرة، حيث استبدل الحمض الأميني Arg — Glu في الراموز 54 codon من تحت الوحدة β لهرمون LH، وهذا ما يمنع الارتباط بين الهرمون ومستقبله.
- ♦ لوحظ 3 ذكور حاملين لهذه الطفرة بحالة متخالف اللواقح لدى هذه العائلة، ويشك بمسؤوليتها في العقم.
- ♦ كان لأم المريض ولأخته (المتخالفتا اللواقح) بلوغ طبيعي، ودوراقهما منتظمة وحالة موجّهات الأقنّاد والخصوبة لديهما طبيعية أيضاً.
- ♦ مريضة أخرى، أجري لديها الاستقصاء بسبب انقطاع الطمث البدني في عمر 16 سنة، وجد لديها طفرتان في مورثة تحت الوحدة β لـ FSH، وكانت لديها قيم FSH غير قابلة للمعايرة بينما كان LH مرتفعاً.
- ♦ يكتشف في حالة فرط البرولاكتين وجود أورام سرجية sellaire أو فوق سرجية (ورم غدومي نخامي، ورم بلعومي قحفي، ورم تصالب دقيقي gliome du chiasam،

ورم سحائي (meningiome) أو أمراض ارتشاحية Infiltrative (الساركويد sarcoïdose، كثرة الخلايا النسيجية histiocytose).

♦ قد تتظاهر بشكل استثنائي حالة التهاب نخامي hypophysite بتأخر البلوغ، وإن الفحص الوحيد الذي يستطيع أن يأتي بالتشخيص هو إجراء دراسة تشريحية مرضية بأخذ خزعة، وهو ما يعتبر صعب التحقيق عملياً.

جدول 2-3 : الأسباب المرضية لتأخر البلوغ عند مريض يبدو ظاهرياً على أنه ذكر

أ - ارتفاع موجهاات الأفتاد:

- تناذر Klinefelter
- سوء تشكّل الأفتاد xy / xo
- شذوذات في اصطناع التستوسترون.
- عوز في إنزيم 5α -réductase
- عدم تحسس جزئي للأندروجينات.
- غياب الخصيتين Anorchidie
- قصور قصوي مكتسب (سمي، مناعي ذاتي)
- طفرات في مستقبل LH
- قصور جارات الدرق الكاذب

ب- انخفاض موجهاات الأفتاد:

- * بشكل مؤقت:
 - تأخر بسيط في البلوغ
 - أمراض مزمنة (هضمية، دموية)
 - قصور الدرق
 - فرط كورتيزونية
- * بشكل نهائي:
 - عوز مفرد isolé أو مشترك في موجهاات الأفتاد
 - تناذر Kallmann وMorsier
 - شذوذات في مستقبل GnRH
 - أورام مهادية - نخامية
 - حالات أخرى من قصور النخامي.
 - تناذرات مشوّهة عديدة الأشكال (Bardet-Bied, Proder-Willi)

- ♦ يلعب العامل SF1 مع DAX-1 دوراً هاماً في تطور الخلايا الموجهة للأقناد، وهو يعدل التعبير النخامي تحت الوحدة α لموجهات الأقناد.
- ♦ وصفت شذوذات في DAX-1 عند المرضى المصابين بسوء التشكل الخلقي لقشر الكظر المرتبط بالصبغي X، ويعاني هؤلاء المرضى، في عمر البلوغ، من نقص في موجهات الأقناد، كما تختلف الاستجابة لإعطاء GnRH خارجي المنشأ.

II - تأخر البلوغ المترافق بارتفاع موجهات الأقناد:

- ♦ يجب في هذه الحالة إجراء النمط الصبغي Caryotype.

أ - تناذر تورنر (45X) Turner:

- ♦ إن نسبة حدوث هذا المرض هي بين 1/1500 و 1/2500 من المواليد الإناث. وتعلق الإصابة في نصف الحالات بفسفاء صبغية 45X/46X mosaïque.
- ♦ يوضع التشخيص أمام حالة قصر طول مرتبط بحذف مورثة SHox، ومترافق مع تناذر مشوه للشكل malformatif ملاحظ (في القلب، الكليتين، الفقرات).
- ♦ يجب أن يدعو وجود الصبغي Y في النمط الصبغي (تقنية Southern Blot) إلى البحث عن ورم أرومي في الأقناد gonadoblastome.

ب - سوء تصنع الأقناد (المناسل):

- ♦ يمكن أن يتميز سوء تكون الأقناد النقي (pure) كما في تناذر Turner عند الفتيات سريرياً بالطول الطبيعي وعدم وجود تناذرات مشوهة للشكل.
- ♦ يمكن أن يكون النمط الصبغي 46XX، وتعاني المريضات من قصور مبيضي بدني. يكتشف بعدم البلوغ وبانقطاع الطمث البدني.
- ♦ قد يكون النمط الصبغي 46XX و الطول طبعياً لدى المريضة و غطها الصبغي أنثى و يوضع التشخيص على أنه عدم بلوغ معزول.
- ♦ قد تضطر إلى استئصال الأقناد في حال الشك بالإصابة بالورم القندي الأرومي.
- ♦ يوجد بشكل شائع غموض جنسي ambiguité في حالة سوء تكون المناسل المختلطة mixte، و يكون النمط الصبغي الأكثر شيوعاً هي 45 X/ 46 XY.

ج - عدم التحسس للأندروجينات:

- ♦ يمكن تشخيصه أحياناً قبل الولادة بسبب وجود قصة عائلية موجهة للتشخيص.
- ♦ يتعلق المرض غالباً بمرضى 46XY ذوي غط ظاهري أنثوي، ينمو الثديان عند البلوغ ولكن يغيب نمو الأشعار الجنسية في منطقة العانة ويغيب الطمث الأول مما يدعو إلى استشارة الطبيب الاختصاصي.
- ♦ تكون الخصى بطنية أو إربية، حيث كانت تدعى سابقاً "خصى مؤنثة" *féminisant*.
- ♦ تنتج مقاومة الأندروجين عن طفرة في مورثة مستقبل الأندروجين، التي تتوضع على الصبغي X.
- ♦ قد تكتشف حالات أخرى أثناء الاستقصاء العائلي الدقيق.
- ♦ إن مستوى التستوسترون البلازمي طبيعي أو مرتفع، وتزيد موجهات الأفتاد عند البلوغ.

د - الطفرات في إنزيمات تصنيع الستيروئيدات:

- ♦ إن حالات قصور الأفتاد البدني المرافق مع عوز إنزيمي لاصطناع الستيروئيدات نادرة.
- ♦ يتظاهر العوز الإنزيمي الكامل بعدم حدوث البلوغ.
- ♦ يؤدي عوز إنزيم $17-\alpha$ -hydroxylase إلى عيب في البلوغ عند الأشخاص XX أو XY (الذين يكون لهم غط ظاهري أنثوي) وارتفاع التوتر الشرياني ونقص بوتاسيوم *hypokaliémie* نتيجة لفرط إفراز *désoxycorticostérone*.
- ♦ ينتج العوز عن طفرة في مورثة CYP 17، تؤدي الطفرة في هذه المورثة في حالات نادرة إلى نقص في فعالية إنزيم $17-20$ lyase: مما يعني عوز في الأندروجينات القشر كظرية وعوز استروجيني مبضي.
- ♦ يقوم التشخيص على أساس انخفاض *(DHA) déhydroépiandrosterone* و *(SDHA) sulfate de déhydroépiandrosterone..androstenedione*
- ♦ يؤدي عوز إنزيم *aromatase* الناتج عن طفرة في مورثة CYP 19 عند الفتيات إلى عدم البلوغ وانقطاع طمث بدني ومبايض كبيرة كيسية وارتفاع في موجهات الأفتاد.

- ♦ تؤدي طفرات البروتين StAR الذي ينقل الكوليسترول إلى داخل المتقدرات إلى تثبيط انقلاب الكوليسترول إلى Prénénolone، وهي المرحلة الأولى في اصطناع الستيرويدات في قشر الكظر والمناسل.
- ♦ تسمح المعالجة المبكرة بالقشرانيات السكرية والمعدنية بتدارك الوضع.
- ♦ يكون للمرضى 46XX غط ظاهري أنثوي عند الولادة، ويبدأ البلوغ عند الفتيات 46XX غالباً بشكل طبيعي، ولكن اصطناع الستيرويدات الميضية غير كافٍ لحدوث نزف دم طمثي.

هـ - قصور الغدد جارات الدرق الكائب:

- ♦ يتميز بعيب في فعالية البروتين GS، ويتنقل العيب عن طريق صبغي جسدي مسيطر.
- ♦ يعاني المصابون من تأخر الطول وسمنة وتكلسات تحت جلدية وشذوذات هيكلية.
- ♦ تتوافق مقاومة هرمون الدريقات (PTH) لدى بعض المرضى، مع مقاومة لـ TSH وقصور درقي ومقاومة لموجهاات الأقناد حيث يلاحظ قصور الأقناد وارتفاع موجهاات الأقناد.
- ♦ لقد تم التعرف على طفرات في تحت الوحدة α للبروتين GS تؤدي إلى نقص في اصطناع البروتين GS أو إلى تشكل شاذ في تحت الوحدة α .

و - الطفرات في مستقبلات موجهاات الأقناد:

- ♦ تعد الطفرات المؤدية إلى عدم تفعيل مستقبلات FSH و LH هي المسؤولة عن قصور الميضيين الخلقي.
- ♦ لقد وجدت طفرة في مورثة مستقبل FSH عند نساء فنلنديات مصابات بقصور مبيضي بدئي، ولهن غط وراثي 46XX caryotype، ووجد بإجراء خزغ الميضيين جريبات أولية مما يؤكد أن المراحل الأولى لنشوء الجريبات مستقلة عن FSH.
- ♦ إن لرجال هذه العائلة متماثلي اللواقح شذوذات سريرية مختلفة المنشأ تتراوح من غياب الحيوانات المنوية azoospermie إلى الإنتاج الطبيعي للحيوانات المنوية normospermie مع خصوبة طبيعية.

- ♦ تؤدي الطفرات المسببة لعدم تفعيل مورثة مستقبل LH إلى انقطاع طمث بدني وتطور ناقص للبلوغ.
- ♦ عندما يكون النمط الظاهري أنثوياً والمظهر طبيعياً، يوضع التشخيص على أنه انقطاع طمث بدني.
- ♦ إن تراكيز LH المصلية مرتفعة، بينما تراكيز FSH طبيعية والتستوسترون منخفض.

ز - قصور الأقنَاد البدني المكتسب:

- ♦ إن إصابات المناسل الناتجة عن المناعة الذاتية غالباً ما تكون معزولة أو مفردة Isolée.
- ♦ ويمكن أن تترافق باعتلالات غدية متعددة ذات منشأ مناعي ذاتي في 20% من الحالات (قصور قشر الكظر، التهاب الدرق المزمن لهاشيموتو، نقص نشاط جارات الدرق، إصابة مخاطية جلدية بالمبيضات البيض، داء السكري، مرض Basedow، التهاب النخامي).
- ♦ يمكن أن ينشأ قصور الأقنَاد البدني أيضاً من المعالجة الطبية iatrogène مثل المعالجة الشعاعية أو الكيميائية للبطن والحوض.

تشخيص عوز هرمون النمو في مرحلة البلوغ

- تظهر اضطرابات النمو غالباً لدى الأطفال في مرحلة البلوغ، الأمر الذي يدعوهم لاستشارة الطبيب المختص. ففي هذه الفترة العمرية يتلقى المراهق المشكلات المرتبطة بقصره بطريقة حادة.
- إن الذي يحرك الاستجواب الطبي والعائلي هو هاجس توقف الطول الطفل النهائي في نهاية البلوغ كما يحرك البحث عن خطة تشخيصية وعلاجية.
- خارج الحديث عن الأعواز الخلقية لهرمون النمو GH، التي تكتشف عادة بشكل مبكر (العمر الوسطي لبدء المعالجة هو 7 سنوات)، وعن الأعواز التالية لسبب معروف سابقاً (المعالجة بالتشجيع على سبيل المثال)، يوجد غمطان رئيسيان لنقص هرمون النمو GH، يمكن مشاهدتهما في مرحلة البلوغ:
 1. النقص التالي لمرض يصيب منطقة الوطاء - النخامي، وهو نادر نسبياً (10% من الحالات)، ولكنه خطر (مثل : الأورام).
 2. الأعواز غامضة السبب، التي تمثل أغلب الحالات (أكثر من 60%)، وإن عدداً كبيراً منها "أعواز كاذبة" عابرة بسيطة ومغيرة للفيزيولوجية الطبيعية، ولكن آلتها الحقيقية تحتاج إلى التوضيح.
- تحدث هذه الأعواز في العمر الطبيعي لبدء البلوغ، وتتميز باستجابة منخفضة لهرمون النمو GH إلى اختبارات التحريض، في هذه الشروط لنقص الفعالية الإفرازية، تقوم المعالجة على تعويض نقص موجه النمو.

- ♦ ومع ذلك، فإن هذا النمط من المعالجة لم يتم تطويره بشكل كاف، نتيجة لعدم وجود مجموعة غير مُعالجة (شاهدة) ولعدم الوضوح الكافي لتشخيص التأخر البسيط في النمو والبلوغ.
- ♦ تجري إعادة تقييم العوز في نهاية مرحلة البلوغ، حيث إن 80% من هذه الأعواز قليلة الشدة "جزئية" تظهر استجابة في إفراز الهرمون الموجه للنمو وتعتبر طبيعية.
- ♦ بالمقابل، لوحظت الأعواز الغامضة السبب الشديدة والدائمة بشكل أقل بكثير، ولكنها تتطلب المعالجة بالحقن اليومي لهرمون النمو الذي تعتبر الطريقة الوحيدة للحصول على ربح جيد في الطول.
- ♦ بالنسبة للطبيب، تمثل الصعوبة في تمييز النقص العابر في هرمون النمو من النقص الحقيقي الغامض السبب أو من التأخر البسيط في النمو والبلوغ.

I - المظاهر الطبيعية للنمو وإفراز هرمون النمو في مرحلة البلوغ:

أ - المعطيات المتعلقة بمخططات النمو:

- ♦ يجب أن نذكر هنا بالمعلومات البسيطة الضرورية لمعرفة الحوادث الطبيعية في مرحلة البلوغ لدى الجنسين حتى نتمكن من تشخيص نقص هرمون النمو.
 - ♦ إن سرعة النمو (VC) قبل البلوغ هي 5cm/سنة، وإن ما يميز البلوغ هو حدوث تسارع في النمو الهيكلي.
 - ♦ تتضمن قفزة النمو في مرحلة البلوغ عدة أطوار وهي تجري بنفس الترتيب في كلا الجنسين، ولكن البداية تكون أبكر لدى الفتيات.
1. إن المراحل الرئيسية التي تمر بها الفتاة هي:

- أ) بداية البلوغ (S2): هي بدء تسارع النمو VC تكون بعمر 10-11 سنة.
- ب) قمة تسارع النمو الأعظمية: تكون مبكرة نسبياً (S3) حوالي 11-12 سنة، وتساوي تقريباً 7-8 cm/سنة.
- ج) تحدث الدورات الطمثية خلال السنوات التالية لحدوث قمة تسارع النمو. (S: Stade وهي تمثل مرحلة من تصنيف Tanner لنمو الثديين).

2. إن المراحل الرئيسية التي يمر بها الفتى هي:

- أ) بداية البلوغ (G2): تكون بعمر 11-12 سنة (انتفاخ بلون البنفسجي في كيس الصفن، الخصية ≥ 4 cm)
- ب) بداية تسارع النمو VC: تكون بعمر 12-13 سنة. يفارق سنة واحدة عن الفتاة.
- ج) القمة الأعظمية لتسارع النمو: تكون متأخرة نسبياً (G5-G4) 14-15 سنة، وتساوي حوالي 9-10 cm/سنة.
- د) مرحلة من تصنيف Tanner لنمو الأعضاء الجنسية الخارجية).

- تحدث القمة الأعظمية لسرعة النمو عند الفتيات في مرحلة مبكرة من البلوغ أبكر من الفتيان، ولكن قيمة هذا النمو أكبر لدى الفتى، وهذا ما يؤدي إلى اختلاف الطول النهائي في نهاية البلوغ بين الجنسين.
- يزيد طول الرجل وسطياً عن طول المرأة بـ 13 cm وهذا يعادل نحو سنتين من سني ما قبل البلوغ مع سرعة نمو أساسية 5 cm/سنة (المجموع 10 cm)، وزيادة إضافية بمقدار 3 cm في تسارع النمو أثناء البلوغ.
- إن هذا المفهوم لزيادة الطول في مرحلة البلوغ ضروري لكشف وجود مشكلة في النمو، ولا سيما عوز هرمون النمو GH الحاصل في فترة البلوغ.
- يجب على الطبيب أن يستعين بالجداول المرجعية لسرعة النمو VC (التي يعبر عنها بـ cm/سنة) الطبيعية نسبة إلى العمر، حيث توضح هذه الجداول الانطلاقة المتسارعة للنمو في مرحلة البلوغ (لإظهار قفزة النمو)، وتسمح دراسة هذه الجداول بالتقصي المبكر لتراجع النمو المرضي نسبة إلى مرحلة البلوغ التي يمر بها المريض.

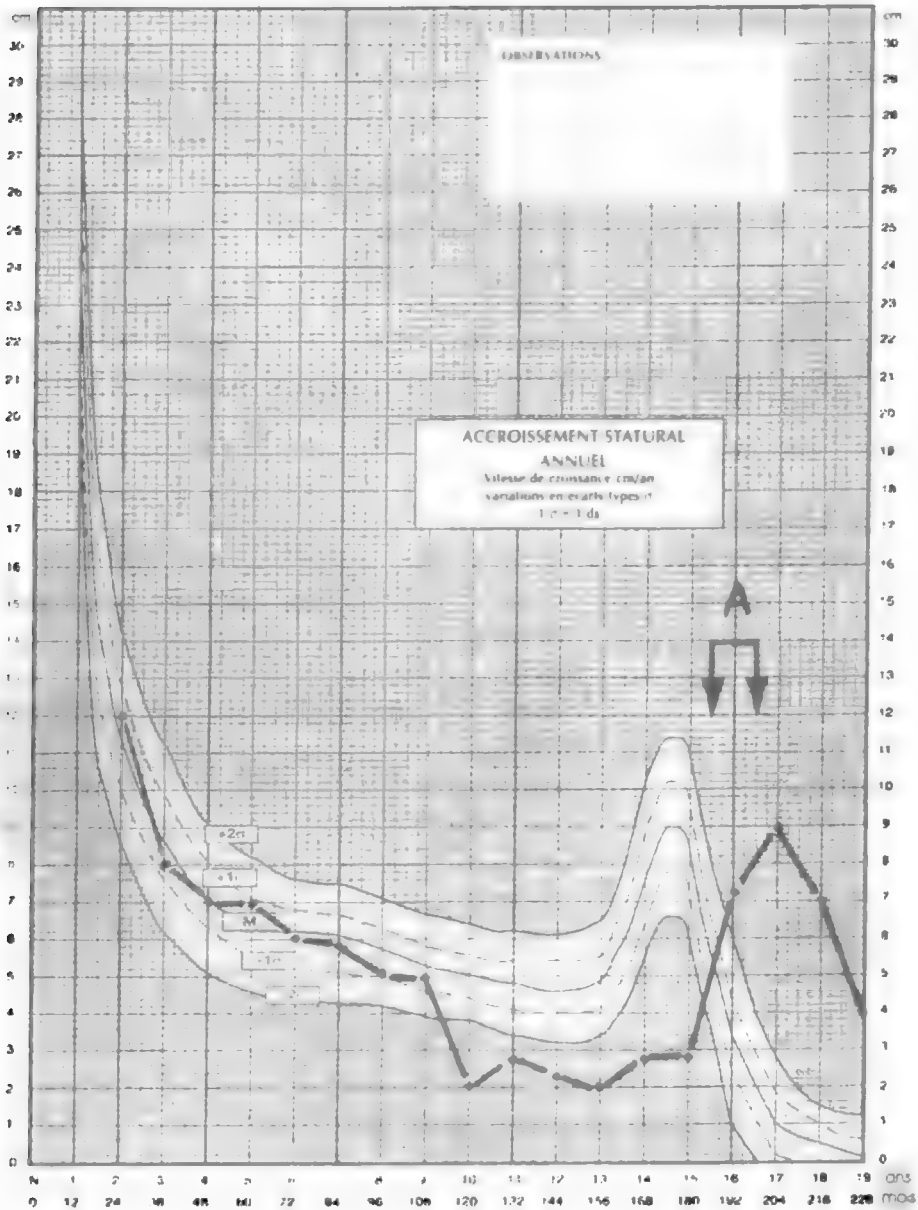
ب - دراسة المحاور الموجه للنمو في فترة البلوغ:

- يؤثر البلوغ بقوة على فيزيولوجية محور GH/IGF-I (هرمون النمو/العامل النمو المحب للإنسولين)، ويعمل هذا المحور بالتعاون مع الستيروئيدات الجنسية على تحريض قفزة النمو في فترة البلوغ.
- يزداد إفراز هرمون GH عفوياً ويسبب تحريض البلوغ، وتنتج زيادة إفراز GH العفوي عن ازدياد حدة النبضات المفرزة من هرمون النمو أكثر مما تنتج عن زيادة تواترها.

- ♦ تزداد القيم الجانلة لـ IGF-I و IGFBP-3 بالتوازي مع زيادة قيم هرمون النمو GH.
- ♦ يرتبط ارتفاع القيم البلازمية عامل النمو المحب للإنسولين IGF-I بشكل وثيق مع مرحلة البلوغ ومع تراكيز الستيروئيدات الجنسية أيضاً.
- ♦ بالمحصلة إن ازدياد هرمون النمو يحرض تكاثر الخلايا الغضروفية والنمو المشاشي، وتأكدت هذه المعطيات مع ما لوحظ في حالات نقص هرمون النمو GH غير المعالج.
- ♦ قبل وجود المعالجة التعويضية بهرمون النمو GH، كان الأطفال المصابون بعوز هرمون النمو GH، والمعالجون بالستيروئيدات الجنسية يظهرون زيادة في سرعة النمو في مرحلة البلوغ، ولكن حدة هذا النمو كانت أقل بكثير من القفزة العفوية الطبيعية.
- ♦ لقد لوحظت نفس الظاهرة في تناذرات مقاومة GH غير المعالجة بـ hIGF-I.

ج - دور الستيروئيدات الجنسية:

- ♦ تظهر المعطيات الحديثة أن الأستروجينات تلعب دوراً هاماً وأساسياً في البلوغ، ليس فقط في تحريض النمو ولكن بتأثيرها على نضج نهايات مشاشات العظام. وهي تحرض تمايز الخلايا الغضروفية، وبالنهية التعظم النهائي لغضاريف النمو، وهي تعزز التعبير النسيجي للمورثة IGF-I.
- ♦ في حالات العوز الشديد في الأستروجينات عند الرجال أو عدم التحسس الكامل للأستروجينات، كما لوحظ في حالة نقص الـ aromatase أو الطفرة التي تؤدي إلى عدم تفعيل مستقبل الأستروجين، نلاحظ حدوث نمو مستمر خلال فترة البلوغ بسبب عدم انغلاق المشاش العظمي على الرغم من بدء البلوغ والذكورة الطبيعية.
- ♦ مثال على ما سبق حالتان نادرتان، وصل طول المصابين إلى درجة مفرطة: 204 و 205 cm في عمر 24 و 28 سنة (و كان العمر العظمي 14-15 سنة).
- ♦ إذاً يؤدي تثبيط فعل الاستروجين على الغضروف إلى إطالة مدة النمو، مما يؤدي إلى زيادة الطول النهائي.
- ♦ على العكس من ذلك، يمكن أن يكون دور الأندروجينات في النمو في مرحلة البلوغ غير مباشر، وذلك بسبب تحولها aromatization إلى أستروجينات في النسيج المحيطية، ويمكن أن تؤثر تأثيراً وطائياً - نخبياً مباشراً مؤدية إلى تعزيز استجابة GH إلى GHRH.



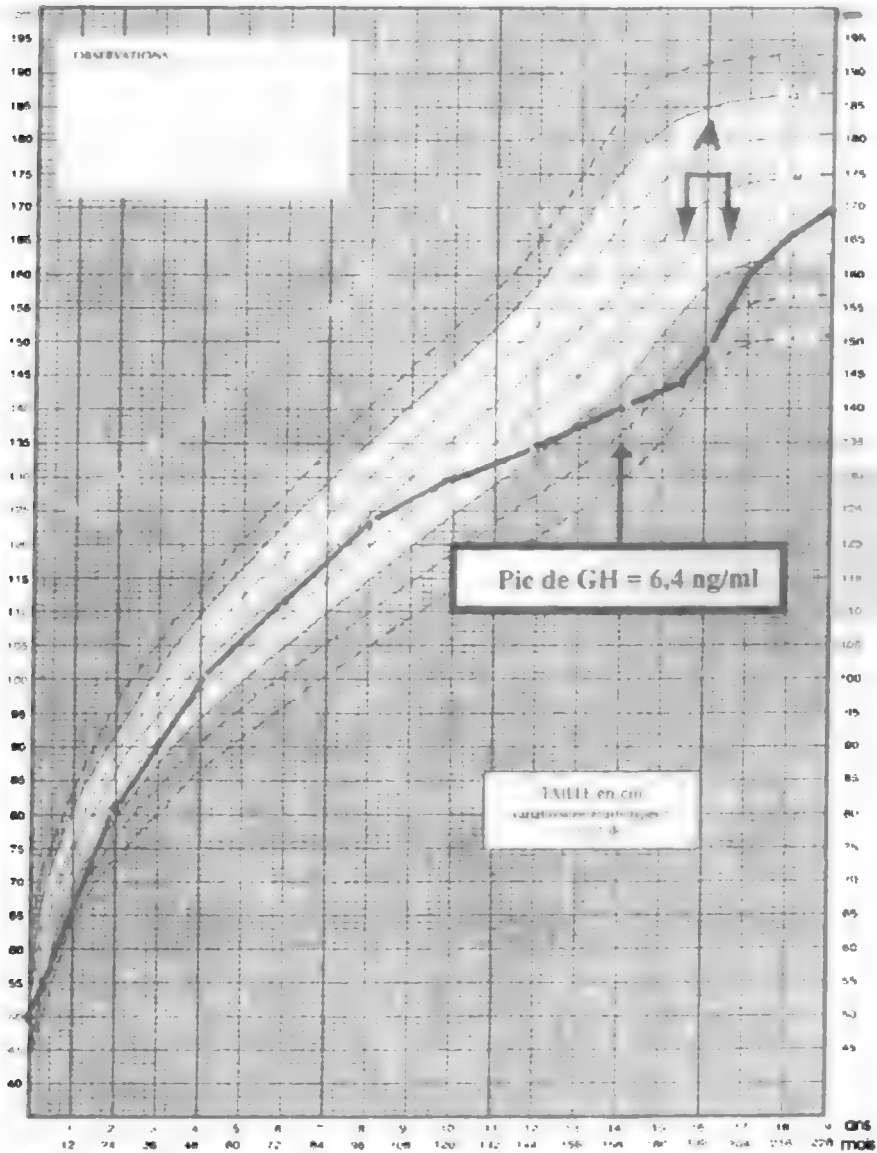
شكل 4-1: منحني زيادة سرعة الطول عند مريض دُرس أيضا في الشكل 4-2
 لاحظ تناطؤ سرعة النمو الشاذة بدءا من عمر 9 سنوات، وانزياح قمة التسارع
 الأعظمي للنمو إلى عمر 17 سنة.

- إن التأثير الرئيسي للمسترويدات الجنسية (عن طريق الأستروجينات) هو على النضج العظمي، الذي يؤدي إلى تعظم الغضاريف.
- يجب على الأطباء أخذ الحذر بسبب التأثيرات المؤذية (خاصة علي الطول النهائي) للأستروجينات والأندروجينات التعويضية التي تعطى بجرعات عالية جداً من أجل تحريض تطور البلوغ في بعض الحالات المرضية (على سبيل المثال قصور الأقنات الناتج عن قصور موجهات الأقنات أو بالأحرى فيما إذا كان يوجد عوز مشارك في هرمون النمو).

II - النقص العابر في إفراز هرمون النمو GH: الشكل البسيط للتأخر في النمو والبلوغ؟

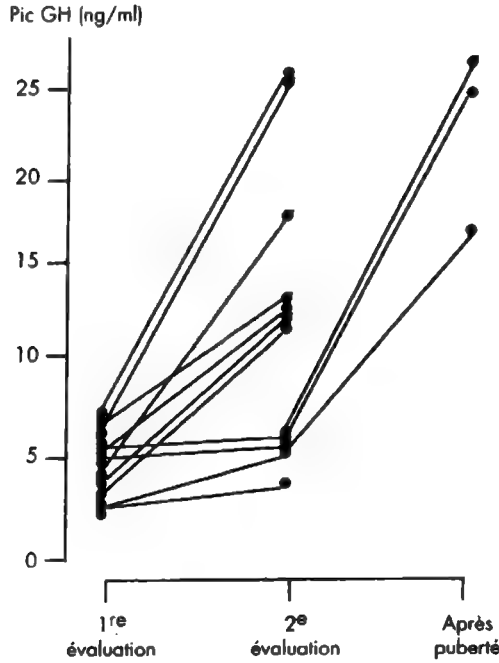
- إن التأخر البسيط في النمو والبلوغ *le retard simple de la croissance et de la puberté (RSCP)* هو حالة تخص الفتيان، وتلاحظ عملياً في 80% من الحالات، وقد لوحظت حالات عائلية لدى أحد الأبوين أو كليهما، وبشكل خاص الأب الذي "كبر" هو أيضاً متأخراً. حيث يمكن اقتراح وجود عوامل وراثية لم تُحدد آليتها بعد.
- يحدث تطور الطول وفق الخطوات التالية:
 1. طول طبيعي عند الولادة (لا يوجد تأخر نمو داخل الرحم)
 2. تراجع سرعة النمو في عمر 7-9 سنوات.
 3. نقص في الطول في العمر الطبيعي للبلوغ، والطول أقل من الطول الهدف الوراثي.
 4. تأخر النضج العظمي.
- غالباً توافق اللانحة السريرية حالة نقص موجه النمو الغامض السبب سرعة نمو VC أقل بـ 1DS - (DS) انحراف معياري (deviation standard) من السرعة الطبيعية و الطول أقل بـ 2 DS -، و تأخر هام في النضج العظمي.
- يقوم الطبيب الأخصائي بتحري إفراز GH. غالباً ما تثبت هذه التحريات أو الاستقصاءات وجود قصور نسبي وعابر في إفراز هرمون النمو GH.
- أثبت نتائج Saggese ومجموعته وجود انخفاض إفراز الوطاء من GHRH (growth hormone-releasing hormone = الهرمون المعرض لإفراز هرمون النمو)، على الرغم من التراكيز البلازمية الطبيعية للسوماتوستاتين.

- في الواقع، قيجب أن نتساءل عن وجود نقص حقيقي في موجه النمو في حالة RSCP، وخاصة عند معرفتنا بأن إفراز هرمون النمو يكون منخفضاً بشكل مميز قبل انطلاقة البلوغ.
- يبدو أن العتبة التي تعتبر مرضية لاستجابة هرمون النمو للتحريض في فترة بداية البلوغ تكون أخفض (3-5 نانوغرام) بالمقارنة مع الحدود المرضية التي تدعو لتشخيص عوز هرمون النمو GH (7-10 نانوغرام / مل).
- يمكن أن نعتبر المرضى الذين لديهم "نقص كاذب" أوعاير في هرمون النمو GH أنهم سيعانون من درجة بسيطة من تأخر الطول في مرحلة البلوغ (غالباً ما يوجد قصة قصر قامة عائلي) وإفراز متواضع من هرمون النمو GH، ولكنه لا يصل إلى العوز الشديد في إفراز هرمون النمو والمشاهد في نفس الفترة العمرية (قمة أقل من 3-5 نانوغرام/مل)، ولكنه أقل من القيمة الطبيعية بشكل واضح.
- كما نلاحظ أيضاً قيمة منخفضة من IGF-I من جهة، و يحدث ارتفاع فيزيولوجي متواضع لهرمون النمو GH مع انطلاقة البلوغ.
- تقودنا هذه الأسباب إلى التفكير بأنه إذا كان بإمكان المعالجة بـ GH أن تعطي فائدة، بشرط استعمال جرعة علاجية أكثر ارتفاعاً من هرمون النمو GH كتجربة علاجية مراقبة.
- تسمح لنا هذه التجربة بتمييز المرضى الذين يعانون من عوز شديد لهرمون النمو من خلال استجابتهم للعلاج من المرضى الذين لديهم نقص بسيط بالنمو والبلوغ RSCP.
- ومن المعروف أنه يمكن تصحيح النقص البسيط في هرمون النمو GH بشكل عام في مثل هذه الحالات بإعطاء الستيرويدات الجنسية.
- أجرى Brauner ومجموعته تقييماً ثانياً لإفراز هرمون النمو GH بعد إعطاء التستوسترون لدى 35 صبياً يعانون من نقص في الطول، ومن تأخر في البلوغ ومن قمة GH أقل من 10 نانوغرام/مل في التقييم الأول، باستثناء أربع حالات كانوا معالجين بهرمون النمو.
- أظهر التقييم التالي، الذي تم إنجازه في نهاية المعالجة والبلوغ، أن قمة إفراز هرمون النمو GH كانت طبيعية في جميع الحالات المدروسة.
- عملياً، لا يشكل أطفال RSCP المترافق بنقص بسيط GH استطباً سهلاً للمعالجة التعويضية بهرمون النمو GH. حيث يجب إجراء فحوص تحريض هرمون النمو GH بعد إعطاء جرعة كافية من الستيرويدات الجنسية لتقييم الوضع الطبيعي للإفراز.



شكل 2-4: متخني النمو الطولي عند قتي بعاني من تأخر بسيط في البلوغ والنمو، في عمر 14 سنة: كان الطول النهائي أقل من 2 DS-، وأثبت تحريض إفراز GH (الروبرانول/الفلوكاغون) وجود عوز نسبي في GH. نلاحظ استعادة الطول بتأثير المعالجة المفردة بالاندروجينات (A).

- ويتطلب عند الفتى إعطاء heptylat de Testostérone بجرعة 100-50 mg وبالحقن العضلي لمدة 3-8 أيام قبل إجراء الاختبار.
- إن إنذار نقص طول الطفل المصاب بـ RSCP، (بشرط عدم وجود تأخر نمو داخلي رحي) ذو توقع جيد، وعملياً يصل الطول النهائي للمصاب دائماً إلى مستوى طبيعي نسبة إلى الطول الهدف الوراثي، إما بشكل عفوي، أو بمساعدة المعالجة الأندروجينية أو الأستروجينية.
- يجب أن تكون المعالجة الأندروجينية أو الأستروجينية، التي تخرض بدء البلوغ، قصيرة المدة (6-12 أشهر) وضعيفة الجرعة (بالنسبة للأندروجين) وضعيفة الجرعة جداً (بالنسبة للأستروجين)، وتطبق بعد عمر 13 سنة عند الفتاة، و14 سنة لدى الصبي.



شكل 3-4: نتائج تحريض إفراز هرمون النمو GH عند الفتى يعاني من نقص بالطول وتأخر البلوغ.

كانت قيمة GH أقل من 7 نانوغرام/مل في التقويم الأول، بينما كانت كل القيم طبيعية في التقويم الثاني، الذي أنجز بعد إعطاء الأندروجين (باستثناء 4 أطفال)، وقد اعتمد تشخيص نقص GH لدى هؤلاء الأربعة الذين عولجوا بـ GH. أظهر التقويم الثالث، الذي تم إنجازه بعد نهاية المعالجة والبلوغ، أن قيمة GH طبيعية. بالنتيجة... لا أحد من هؤلاء الأطفال في البداية كان يبدى أعراض وجود عوز كامل في GH.

III - خطوات تشخيص العوز الكامل الحقيقي أو الغامض هرمون النمو GH: في فترة البلوغ:

- ♦ يتوافر هرمون النمو GH للمعالجة منذ حوالي 30 سنة، ولكن المشكلة التي يواجهها السريريون دائماً صعوبات في تحديد المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا بشكل حقيقي من المعالجة، وخاصة في فترة البلوغ، حيث تكون طرق إنشاء التشخيص معيبة.

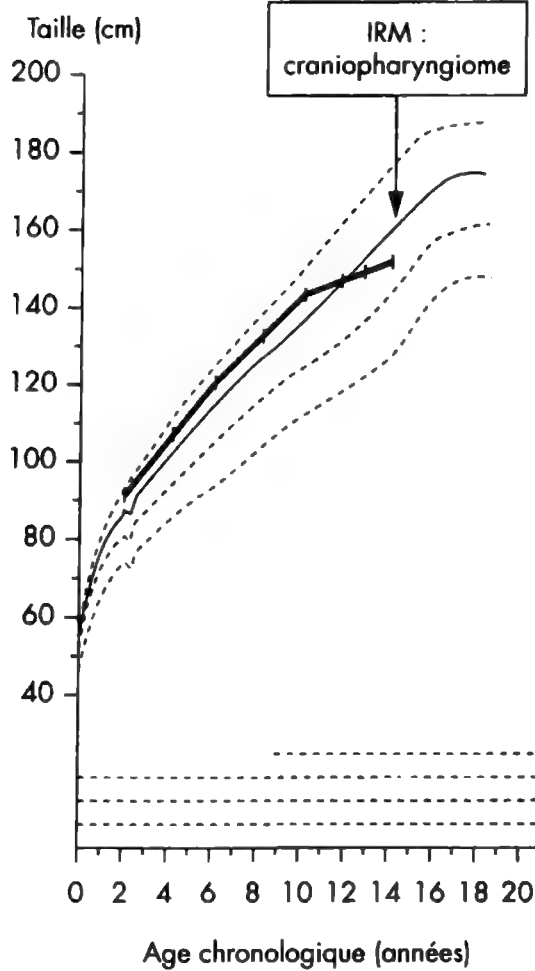
أ - العلامات السريرية:

- ♦ تشكل دراسة مخططات النمو الإجراء الأول من أجل تحديد المرضى الذين يجب أن تبدأ معالجتهم. حيث إن العلامة الرئيسية هي حدوث تراجع واضح في سرعة النمو ($DS > VC - 1$) من أجل عمر معين.
- ♦ لا يعتبر تأخر الطول بمقدار $DS - 2$ علامة هامة، ولكنه يجب ألا يوقف التشخيص.
- ♦ يجب استقصاء الأسباب الأخرى الرئيسة لتأخر الطول (مثل: قصر قامة عائلي، تأخر نمو داخل رحمي)، التي من أجلها تكون على سرعة النمو منخفضة.
- ♦ هناك علامات سريرية أخرى (انخفاض سكر الدم الولادي، صغر القضيب، قصور نخامي مرافق) تعتبر دالة جداً، ولكنها غالباً غير موجودة.

ب - العلامات الشعاعية M.R.I:

- ♦ يساعد التصوير بالرنين المغناطيسي في الاقتراب بشكل كبير من التشخيص، وتتيح دراسة الميزات المورفولوجية للنخامي والوطاء.
- ♦ يمكن إنجاز M.R.I خارج المشفى، كأول إجراء نقوم به في حال كانت العلامات السريرية توجه نحو عوز هرمون النمو GH.
- ♦ يعتبر نقص تكون النخامي وتناذر انقطاع السويقة النخامية و حتى الشذوذ البسيط في الخط المتوسط، مميزات إيجابية جداً لعوز هرمون النمو GH، حيث يجب إجراء المعايير الهرمونية كإجراء ثان.
- ♦ تبقى القاعدة القائلة بصحة بوجوب استقصاء الجهاز العصبي أمام كل حالة انكسار غير مفسر في حركية منحنيات النمو في فترة البلوغ.

- يعتبر حصول ورم في الجهاز العصبي المركزي كالورم البلعومي القحفي سبباً شائعاً للتراجع الواضح في سرعة النمو VC في فترة البلوغ، وهو من أهم الأخطاء الحاصلة في التشخيص التفريقي مع الإصابة بـ RSCP.



شكل 4-4: تباطؤ سرعة النمو التي تشير خطأ إلى تأخر بسيط في النمو والبلوغ عند صبي في المرحلة قبل البلوغ، وبترافق بالام راسية فقط. يمكن التصوير بالرنين المغناطيسي، وهو الإجراء الأولي، من كشف الورم البلعومي القحفي. ويؤكد بوجود العوز التام في إفراز هرمون النمو GH عند الاستقصاء الهرموني، الذي يجري في المرحلة التالية.

ج - العلامات المخبرية:

1- القياس المشترك لـ IGF-I وIGFBP-3:

- ♦ يعتمد تركيز IGF-I وIGFBP-3 البلازميين جزئياً على تركيز هرمون النمو GH، وتعتبران علامتين حيويتين دالتين، حيث تريد قيمتها الفيزيولوجية بشكل طبيعي في فترة البلوغ.
- ♦ أظهر Adan ومجموعته أنه في حالات العوز الشديد في هرمون النمو GH، تنخفض قيم IGF-I وIGFBP-3 بشكل منتظم خلافاً لما شوهد في حالات النقص العابر.
- ♦ لا تعتبر القيم غير الطبيعية لـ IGF-I وIGFBP-3 علامة نوعية لعوز هرمون النمو GH، لأن هذه القيمة تنخفض أيضاً في حالات سوء التغذية.
- ♦ يقترح استبعاد حالة عوز هرمون النمو GH (وبالتالي الاختبار) لدى الأطفال الذين تكون لديهم قيم IGF-I وIGFBP-3 أكبر من القيم في مستوى DS 1- نسبة إلى القيم المرجعية لعمرهم الزمني.

2 - قصور موجهة النمو عند اختبار التحريض:

- ♦ يتميز بأرقام منخفضة جداً في قيم هرمون النمو GH البلازمية، التي يتم الحصول عليها أثناء إجراء اختبارين متتاليين للتحريض، باستخدام طريق المعايرة المرجعية لدى طفل يقل وزنه عن الوزن المثالي نسبة إلى الطول (ملاحظة: قد تحصل لدى الأطفال زائدو الوزن بعد التحريض قمم إفراز لهرمون النمو GH منخفضة).
- ♦ تتمثل الصعوبة الأساسية لتشخيص قصور موجهة النمو في مرحلة البلوغ، في أن معايرة هرمون النمو GH بالتحريض (وهو الاختبار الذي يؤكد التشخيص) سيئة التطبيق بسبب صعوبة إنجازها أثناء وجود الطفل في المشفى وعدم وجود قيم طبيعية متفق عليها بين الجميع وافتقارها إلى النوعية *spécificité* والحساسية *sensibilité*.
- ♦ دعت هذه الصعوبات إلى إعادة نظر في اختبارات التحريض، وقد تحسنت الحلول بعد نشر معطيات و أرقام حول استجابة هرمون النمو GH لبعض الاختبارات الديناميكية عند أطفال طبيعيين في مرحلة قبل البلوغ.

- ♦ تظهر هذه المعطيات أن الحد الأدنى للقيمة الطبيعية لـ GH المصلي يتراوح من 1.9 نانوغرام/مل عند الأطفال في مرحلة قبل البلوغ إلى 9.3 نانوغرام/مل (قيمة جديدة للمعايرة) في المرحلة الخامسة للبلوغ (S5).
- ♦ تدعونا هذه النتائج، كغيرها من نتائج عدد آخر من الباحثين، إلى تخفيض العتبة القديمة التي تحدد و تشخص حتى يومنا هذا، عوز هرمون النمو GH، وخاصة في بداية البلوغ و من هذه النتائج:
- 1. الاستجابة أقل من 2-3 نانوغرام/مل (المعيار الجديد) أو 3-5 نانوغرام/مل (المعيار القديم) لدى الأطفال في بداية فترة البلوغ: حيث العمر العظمي = 9-12 سنة (لدى الفتيات)، و 10-13 سنة (لدى الفتيان).
- 2. الاستجابة أقل من 5 نانوغرام/مل (المعيار الجديد) أو 7-10 نانوغرام/مل (المعيار قديم) لدى الأطفال البالغين: حيث يزيد العمر العظمي على 12 سنة (لدى الفتيات) و 13 سنة (لدى الفتيان).
- ♦ وفقاً لهذه المعايير الصارمة، يجب استقصاء العوز التام لهرمون النمو GH بشكل أكثر نوعية، وسنلاحظ انخفاض عدد المرضى الذين شُخّص لديهم عوز هرمون النمو GH الغامض Idiopathique في مرحلة البلوغ.
- ♦ يلخص الشكل 4-5 مخطط سير التشخيص.

IV - نتائج تشخيص عوز هرمون النمو GH في مرحلة البلوغ:

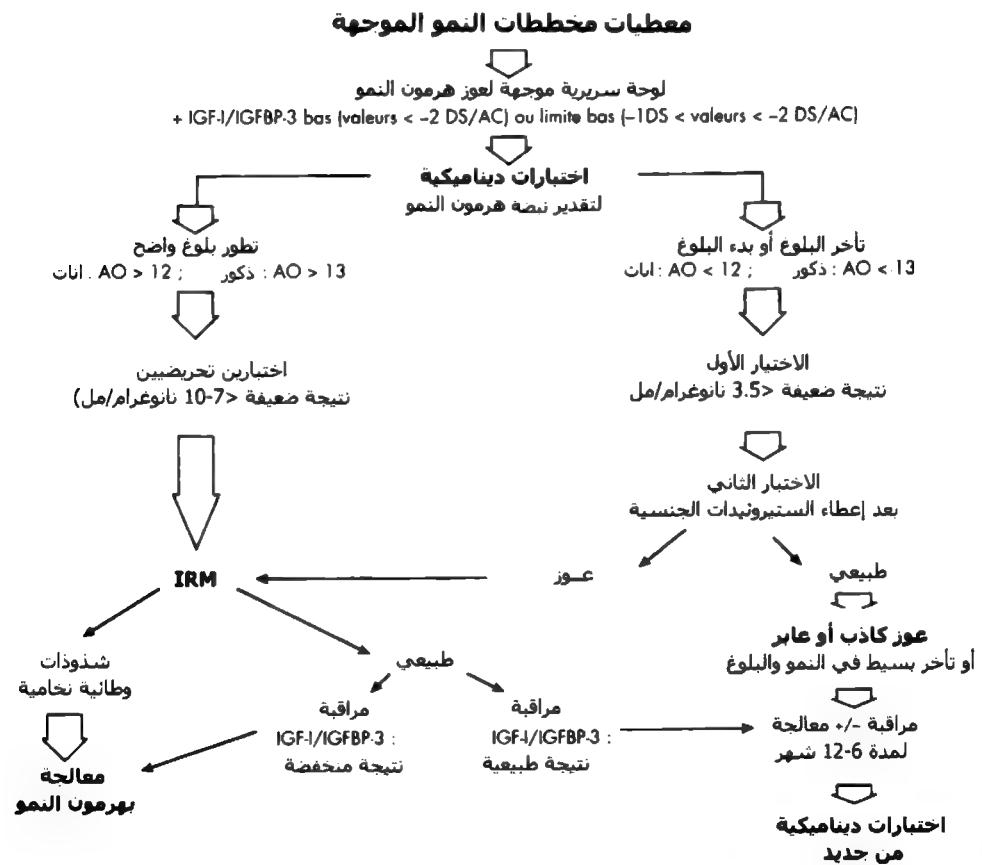
هل يجب التدخل في النمو أثناء تطور البلوغ؟

أ - في حال كان تطور البلوغ يحدث في عمر طبيعي:

- ♦ علينا الاعتراف أنه لا يوجد استطباب لتأخير بدء البلوغ الطبيعي، وخاصة بواسطة ممثلات LH، لدى الأطفال المصابين بعوز هرمون النمو GH.
- ♦ من غير المفضل أن تطيل فترة انتظار المريض الذي يتمنى، في أغلب الحالات، أن يبلغ طوله بأقصى سرعة ممكنة.
- ♦ في حالة تأخير البلوغ، يتناقص ربح الطول في فترة البلوغ مقارنة مع العمر، مؤدياً إلى اختلال الزيادة الإضافية في الطول، التي تُكتسب مع البلوغ. وهناك خطر يتمثل في

عدم اكتساب الكتلة العظمية الطبيعية في عمر الرشد بسبب تأخر ونقص النضج العظمي، ومع ذلك يعتقد بعض المؤلفين بفائدة إيقاف البلوغ الطبيعي، في حال نقص هرمون النمو GH.

♦ حيث اقترحت بعض المعطيات الحديثة مؤخراً، أن تأخير النضج المشاشات، الذي يتم الحصول عليه باستخدام ماثلات LHRH، يحسن توقع الطول ويمكن أن يزيد من الطول النهائي، بالمقارنة مع المعالجة بهرمون النمو hGH فقط.

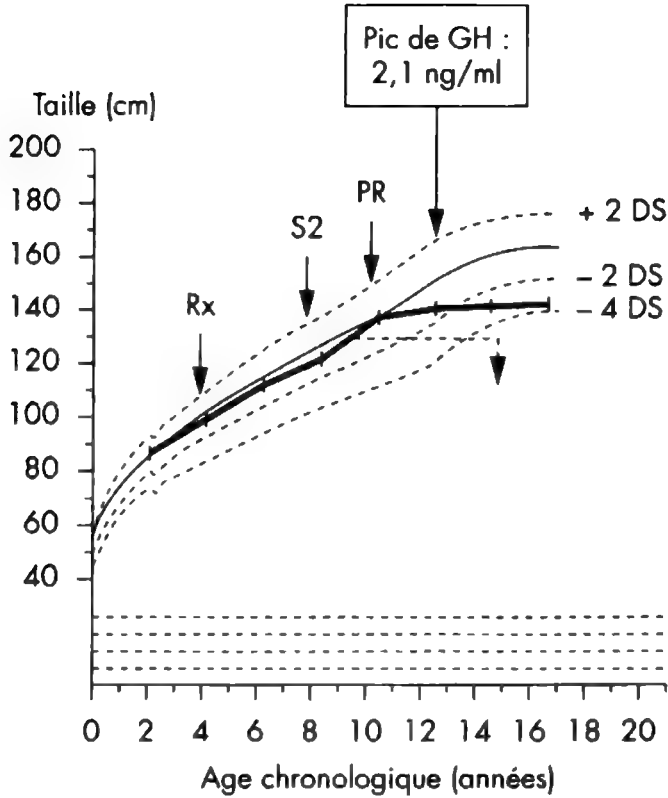


شكل 4-5: استراتيجية تشخيص نقص GH في مرحلة البلوغ

AO : Age osseux العظمي، AC : Age chronologique العمر الزمني

ب - في حالة البلوغ المرضى:

- ♦ في حال قصور الأفتاد أو موجّهات الأفتاد، يجب عدم تأخير المعالجة التعويضية بالستيروئيدات الجنسية.
- ♦ يعتبر حدوث البلوغ المبكر المترافق مع نقص GH فحاً تشخيصياً تقليدياً، يجب على الطبيب أن لا يقع فيه.
- ♦ هذه الحالة شائعة عند المرضى المصابين بأورام دماغية أو المرضى الذين عولجوا شعاعياً، حيث يتظاهر عوز هرمون النمو GH سريرياً بزيادة بسرعة نمو غير متغيرة، ويكون منحنى الطول طبيعياً بسبب اختفاء أو تقنع تباطؤ سرعة النمو بتسارع البلوغ.
- ♦ لا يتأخر العمر العظمي، ولكنه يميل إلى التقدم مقارنة مع العمر الزمني.
- ♦ تؤدي الأعراض السابقة الخادعة إلى تأخير التشخيص، وفي حال عدم معالجة عوز هرمون النمو GH، يؤدي التضج العظمي إلى الالتحام المبكر لمشاشات العظام وبالتالي قصر القامة النهائي.
- ♦ يجب إجراء معايرة هرمون النمو GH بسرعة لدى المرضى الذين يعانون من خطر عوز هرمون النمو GH، والذين يلاحظ لديهم بداية ظهور أعراض البلوغ، مهما كان العمر، حتى عند عدم حصول تراجع في الطول. تستطب المعالجة الكابحة، في حال البلوغ المبكر، من أجل زيادة مدى الطول المتوقع.



شكل 4-6: اشتراك حدوث عوز هرمون النمو GH مع البلوغ المبكر، لدى فتاة كانت قد خضعت للمعالجة الإشعاعية (Rx)، لحدوث ورم دماغي لديها في عمر 4 سنوات. تؤدي البداية المبكرة للبلوغ (S2 وفق تصنيف Tanner، PR ظهور الدورات الأولى) إلى تقدم العمر العظمي (الخطوط المنقطعة)، المسؤول عن الحفاظ على سرعة النمو الطبيعية، على الرغم من عدم كفاية موجة النمو التالية للمعالجة الإشعاعية. لم تتم الإشارة إلى عوز هرمون النمو GH، عند تراجع سرعة النمو، وهذا النقص لم يتأكد إلا متأخراً جداً في عمر 12 سنة، حيث الطول النهائي -4 DS.

خاتمة:

- ♦ يطرح العوز في هرمون النمو GH مشكلة تشخيصية في فترة البلوغ.
- ♦ بالمقابل من الصعب إعطاء توصيات لدى الأطفال الذين يبدون استجابة تحت طبيعية لهرمون النمو.
- ♦ قد يشخص خطأً عوز عابر في هرمون النمو الـ GH بسبب الإفتقار إلى طرق المعايرة الحديثة اللازمة لتقويم إفراز هرمون النمو GH.
- ♦ تعتبر الاختبارات المراقبة ضرورية من أجل تقييم الجرعة العلاجية الفعالة من هرمون النمو الـ GH، من أجل استعادة الطول في مرحلة البلوغ.
- ♦ يجرى العديد من الدراسات على تحسين فهم المنشأ المرضي لعوز هرمون النمو GH في ذلك العمر، وبالتالي تحديد الشروط المثالية للمعالجة.

النضج العظمي الهيكلي خلال فترة البلوغ من الناحية الشعاعية

- يحدث لدى الطفل، في عمر 10-20 سنة، العديد من التغيرات الملحوظة والمرتبطة بالبلوغ حيث يتغير طوله وشكل جسمه وتتطور فيزيولوجيته وسلوكه النفسي والاجتماعي.
- وتلعب الهرمونات دوراً أساسياً في فترة الانتقال من هذه الطفولة إلى الرشد.
- يتسارع النمو بشكل كبير جداً، وهو يكون بمقدار 6-7 cm/سنة في فترة البلوغ. تحدث قمة النمو وسطياً لدى الفتاة في عمر 11.5 سنة، ويمكن أن تصل إلى سرعة نمو بمقدار 8.3 cm/سنة. ويتوقف النمو كلياً في عمر 16 سنة.
- أما عند الفتى، فإن العمر الوسطي لحدوث قفزة النمو 13.5 سنة. وقد تصل سرعة النمو إلى 9.5 cm/سنة، ويتوقف النمو وسطياً في عمر 18 سنة، يزيد الوزن بشكل مواز لزيادة طول الطفل.
- يتبع النضج العظمي تطور ظهور الصفات الجنسية، ولكن مع بعض الاختلافات بحسب الجنس.
- تسبق المرحلة الرابعة لتطور الأعضاء الجنسية، بحسب تصنيف Tanner، قفزة النمو لدى الفتى، بينما تكون قفزة النمو عند الفتاة أبكر (في المرحلة الثانية من تصنيف Tanner).
- من المهم إذاً، معرفة درجة النضج العظمي أثناء فترة البلوغ، وهذا أساسي في حال حصول اضطرابات في البلوغ، وخاصة تأخر البلوغ.
- تعطي درجة النضج العظمي فكرة عن درجة تقدم النضج وحتى تقدم البلوغ وعن توقع طول الطفل وخطر حصول تشوهات شكلية وخاصة الجنف.

I - ما طرق تحديد العمر العظمي:

- وضع العديد من طرق تحديد العمر العظمي و تعتبر الطريقة مثالية إذا كانت بسيطة وقابلة للتكرار ودقيقة.
- استخدام تقنيات ترقيم النقاط العظمية أو الوسم Cotation (الذي يقوم على ترقيم نقاط العظم بحسب أبعادها) أو بالاستعانة بالأطلس.
- في الفترة العمرية حول البلوغ، تعتبر طرائق الوسم Cotation، كطريقة Acheson (الموضحة من قبل Tanner و Sempé حيث يتم أخذ صور شعاعية لليد والمعصم)، من التقنيات ذات المدة الطويلة جداً، وبالتالي فلن تستخدم في الإجراءات الروتينية السريرية.
- تقوم طريقة Nahum و Sauvegrain على رسم نضج نقاط المرفق المختلفة، وهي طريقة سهلة التطبيق، ويمكن استخدامها للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 8 إلى 14 سنة.
- يستخدم رسم القرعة الحرقفية crête illaque (أو طريقة Risser) بالضرورة لقياس الخطر الكامن في تطور الجنف (التواء العمود الفقري). تشير الدرجة الخامسة من Risser إلى انتهاء النمو.
- أخيراً، إن الطريقة الأكثر شيوعاً هي الاستعانة بأطلس Greulich و Pyle، حيث نقارن الصور الشعاعية للمعصم واليد اليسرى مع الأطلس. يمكن تحسين هذه الطريقة، وخاصة مع تقنية silverman، بإجراء الوسم والمقارنة معاً.
- يؤخذ على أطلس Greulich و Pyle أنه أنجز في نهاية الخمسينات على مجموعة سكانية لم تعد تتوافق أبداً مع المرضى الذين تم دراستهم حالياً.
- من الممكن أن يحدث انفصال في نضج الأصابع ونضج الرسغ، لكننا نعطي دائماً الأسبقية للأصابع في تقويمات النضج. إن الأهمية ليست للقيمة الدقيقة للنضج في لحظة معينة، ولكن الشكل العام لتطور النضج العظمي.
- حالياً، تتم دراسة عدد من طرائق التعرف الآلي على العمر العظمي بدراسة محيط العظم والتحليل الإلكتروني للصورة. وحتى الآن لم تُعتمد أي تقنية في التطبيق العملي.
- لقد تم تصور إدخال نظام الشبكات العصبونية، ولكن صعوبة العمل والتطبيق أخرت العمل بهذه التقنية حتى الآن. ويمكن أن تتصور أن هذه الطرق ستصبح، في السنوات القادمة، مرجعاً للعمر العظمي.

II - ما المعلومات التي يمكن الحصول عليها:

- يمكن الحصول على معلومات عديدة وتتخطى مسألة الأرقام البسيطة للعمر العظمي، حيث يمكن تحديد عناصر التحليل وهي النضج والتعمدن والشكل.
- تعتبر دراسة شفافية الرسغ ونسبة قشر العظم - جسم العظم مؤشراً جيداً للتعمدن العظمي.
- على المستوى المورفولوجي، تُمكن الدراسة الدقيقة لعدد من العلامات السريرية من وضع التشخيص الدقيق: سوء تكون عظمي، تناذر Mc Cune-Albright الخ...

III - ما قيمة المعلومات التي يتم الحصول عليها من تحديد العمر العظمي:

- من التقليدي أن نقول إنه عندما يكون العمر العظمي أقل من عمر الطفل الزمني يكون توقع الطول أفضل من الحالة التي يتوافق فيها العمر العظمي مع عمر الطفل الحقيقي. نفس الشيء، عندما يكون العمر العظمي أقل من العمر الطولي (AS)، في هذه الحالة يحدث استرداد للطول.
 - إذاً، إن الخط الأفضل لنمو طفل ما يحدث عندما تتوافق العناصر الثلاثة AO/AS/AC ولكن توجد حدود لهذه المعادلة.
 - كلما زاد تأخر النضج العظمي، ازداد احتمال وجود مرض عام حشوي، بينما نادراً ما يرتبط الأمر بمرض حشوي عندما يتوافق العمر العظمي مع عمر الطفل الزمني.
 - يزود تحديد العمر العظمي الطبيب بنمطين من المعلومات:
1. المعلومات الكمية Quantitative (العمر العظمي الذي سيقارن مع معطيات رقمية أخرى، العمر العظمي، العمر الطولي، الطول... الخ).
 2. المعلومات الكيفية Qualitative وتسمح هذه الثنائية (الكمية والكيفية) بإغناء الفحص.

IV - العمر العظمي / أداة كمية:

- ينتج النمو الغضروفي عن التوازن بين تكاثر الخلايا الغضروفية وتعمدن مناطق النمو الغضروفية، وبالتالي فإن النضج العظمي يخضع لتأثير العوامل الذاتية في خلايا اللحمية

الغضروفية *trame cartilagineuse* والعوامل الهرمونية (الهرمونات الدرقية، هرمون النمو و IGF-I، الستيروئيدات الجنسية).

- يعتبر أن الاضطرابات أو الشذوذات الكمية أو الزمنية في تعرض الغضروف إلى العوامل الهرمونية، تغير من سرعة النضج العظمي. وتلعب الستيروئيدات الجنسية دوراً أساسياً ومهماً في النضج العظمي، يتمثل في تقريب الحدود (التي تصوّر شعاعياً) المحددة reproductive التي ترافق عادة بداية البلوغ (العظم السمسي Semoide للإمام).
- أمكن تحديد دور الأستروجينات والأندروجينات، وذلك عن طريق دراسة المرضى المصابين بعيوب وراثي في المستقبلات الهرمونية.
- في حالات العيوب النادرة لمستقبلات الاستروجين لدى الرجال، يحدث تخلخل عظمي وتأخر كبير في النضج العظمي ويظهر ذلك سريراً بنمو يستمر بعد عمر 25 سنة، ومع عمر عظمي متوقف في حدود 14 إلى 15 سنة.
- يترافق نقص إنزيم الأروماتاز (الإنزيم الذي يحول الأندروجين إلى استروجين) عند الرجل بتخلخل عظمي ونضج عظمي غير مكتمل.
- تبنت هذه الأمثلة المرضية أن النضج العظمي يعتمد، لدى كلا الجنسين، بشكل مباشر على الاستراديول، وبالتالي يوجد انسجام بين تطور البلوغ والنضج العظمي لدى الفتاة بشكل أفضل من الفتى.

V - البلوغ المبكر:

- يعتبر النضج العظمي الناتج عن شدة التعرض المبكر للستيروئيدات الجنسية، علامة تدل على شدة وقدم البلوغ المبكر، ونستطيع بواسطته الحصول على معلومات أكثر من التي تقدمها الدراسة الهرمونية أو السريرية.
- يجب اعتبار العمر العظمي الذي يتقدم على العمر الطولي إنذاراً سيئاً، وذلك بعد الأخذ بالاعتبار طول الوالدين.
- نستخدم العمر العظمي غالباً لتقييم احتمال الطول العفوي ولإرشاد السريري إلى الاستطباقات العلاجية.
- لقد اقترحت طرق عديدة من أجل شرح و تفسير العمر العظمي إلى تنبؤ بالطول، والشيء المشترك بين هذه الطرق هو أنها جربت على مجموعة أطفال ينمون بشكل طبيعي ثم تم التحقق من صحتها في الحالات المرضية المختلفة.

- عند اختبار هذه الطرق، يجب علينا تحليل الأخطاء الروتينية (زيادة أو نقص تقييم و تقدير الطول) و écart type الانحراف المعياري.
- إن الطريقة الأكثر استعمالاً هي طريقة Bayle و Pinneau التي تجمع العمر العظمي مع نسبة مئوية من طول النهائي.
- تميل هذه الطريقة، في حالات البلوغ المبكر لدى الفتاة (غير المعالجة) إلى زيادة خطأ تقدير الطول النهائي بـ 1-2 cm، مع انحراف معياري écart type بـ 3-4 cm. من هنا يجب أن ندرك أن إندثار عدم دقة توقع الطول هي من رتبة 8 cm في مرحلة البلوغ المبكر.
- تتأكد هذه المعطيات بعد إجراء المعالجة الكابحة، ومقارنة العلامات السيئة للتقدم العظمي الشديد قبل المعالجة مع نتائج العلاج.
- عند الفتى، نحتاج إلى عدد أقل من المعطيات فيما يتعلق بالطرق المستعملة، مع ذلك فمن المحتمل أن الخطأ في زيادة تقدير الطول النهائي للفتى أكبر بكثير من الخطأ لدى الفتاة.

VI - العلامات الرئيسية:

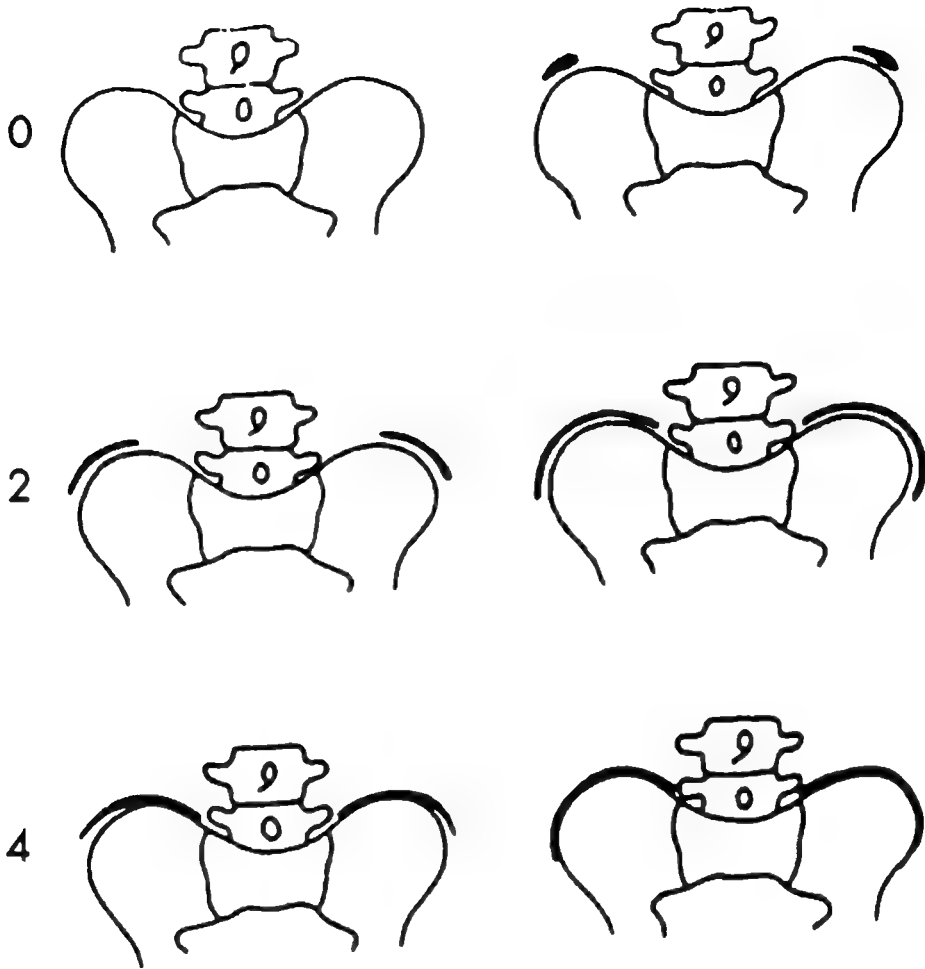
- بعيداً عن قياس العمر العظمي، وخاصةً بطريقة Greulich et pyle، فإن ظهور العظم السمسمي في الإبهام، في عمر 11 سنة وسطياً لدى الفتاة، وعمر 13 سنة وسطياً لدى الفتى، مؤشر ممتاز على بدء البلوغ. وأيضاً بالنسبة لظهور العظم المعقوف L os Crochu.
- يبين الجدول 1-5 التواريخ الرئيسية لتعظم غضاريف المفاصل بحسب الجنس. ومن المهم معرفة التغيرات عند اختبار طريقة لتحديد العمر العظمي.
- يقوم اختبار Risser على تقدير حالة تطور نقاط أو نوى التعظم للقرعة الحرقفية. يتم الوسم من 0-6 (جدول 1-5). تظهر النقطة الأولى في عمر 13-14 سنة لدى الفتاة، وعمر 15-16 سنة لدى الفتى.
- بشكل عام تنتهي النضج العظمي الكلي والتحام الجناح الحرقفي بعد 3 سنوات، يمكن أن يحدث عدم تساوي النضج العظمي بين الجانبين، ولهذا الاختبار أهمية وفائدة في ملاحظة نهاية النضج العظمي، وخاصة في حالة الجنف (التواء العمود الفقري).

جدول 1-5: التواريخ الرئيسية لتعظم غضاريف المفاصل بحسب الجنس:

الفتى	الفتاة	
1- المرفق		
العضد	11.5-11 سنة	13.5-13 سنة
الزند	13-12.5 سنة	15.5-15 سنة
2- القدم ووترأشيل		
الإبهام	13-12.5 سنة	14.5-14 سنة
الشيظية والطنبوب	14.5-14 سنة	16-15.5 سنة
3- اليد والمعصم		
السلاميات الفاصية	13.5-13 سنة	15.5-15 سنة
الكعبرة	16.5-16 سنة	18-17.5 سنة
4- الركبة		
الحدبة الظنبوبية	14-13.5 سنة	15.5-15 سنة
الشيظية	16.5-16 سنة	18-17.5 سنة
5- الورك والحوض		
المدورة الكبرى	14.5-14 سنة	15.5-15 سنة
الارتفاق الحوضي	18-17.5 سنة	بعد 18 سنة
6- الكنف والترقوة		
المدورة	14.5-14 سنة	16-15.5 سنة
الترقوة	18-17.5 سنة	بعد 18 سنة

VII - المحتوى المعدني العظمي الكلسي والبلوغ:

- تبين طرق تحديد الكتلة العظمية، التي تتعلق بقياس الامتصاص أو بقياس الكثافة العظمية، زيادة الكتلة العظمية في فترة البلوغ، وهذه الزيادة ملحوظة عند الفتى بشكل أكبر من الفتاة.
- وهذا يعني بالضرورة نضجاً أطول مدة لدى الجنس الذكري وزيادة أكبر في نخانة قشر العظم وطول العظام، يؤثر البلوغ في هذه الأخيرة (نخانة و طول العظم) أكثر من تأثيره في الكثافة والمحتوى المعدني للعظام.
- في فترة البلوغ، تزيد الكثافة المعدنية الوسطية، التي تكون جيدة على مستوى الفقرات القطنية وعق الفخذ و تتضاعف من 4 إلى 6 مرات خلال 3 سنوات لدى الفتاة، وخلال 4 سنوات لدى الفتى.



شكل 1-5: تقويم الوسم Cotation من 0 ← 5 بحسب تطور نقاط التعظم للعنقزة الحرفية.

- يزيد المحتوى المعدني للعظام بشكل أقل على مستوى الهيكل المحيط للعظام الطويلة. لا يتزامن النمو الأعظمي مع زيادة الكتلة العظمية. وهذا يمكن أن يفسر وجود فترة عابرة لهشاشة عظمية نسبية أثناء المراهقة وبالتالي توجد قيمة مرتفعة للكسور لدى هؤلاء المراهقين.

• يعرض الجدول 2-5 القيم الوسطية للكثافة المعدنية العظمية بـ g/cm^2 .

العمر (سنة)	الفتى			الفتاة		
	عنق الفخذ	المدورة	كامل الجسم	عنق الفخذ	المدورة	كامل الجسم
10	1.09-0.45	1.02-0.26	0.10-0.70	0.85-0.53	0.75-0.39	0.9-0.68
11	1.12-0.44	0.96-0.32	0.87-0.83	1.06-0.38	0.77-0.45	0.91-0.70
12	1.12-0.48	0.99-0.35	1.01-0.74	1.19-0.35	0.83-0.51	1.01-0.65
13	1.30-0.42	1.02-0.54	0.96-0.91	1.31-0.43	0.91-0.55	0.96-0.74
14	1.38-1.42	1.29-0.33	1.01-0.93	1.46-0.46	0.96-0.56	1.05-0.68
15	1.45-0.57	1.32-0.48	1.16-0.83	1.45-0.41	1.00-0.52	1.17-0.76
16	1.63-0.55	1.50-0.42	1.26-0.94	1.48-0.40	0.96-0.56	1.19-0.82
17	1.83-0.43	1.46-0.46	1.34-0.93	1.38-0.46	1.14-0.38	1.24-0.85
20-18	1.86-0.46	1.56-0.32	1.38-0.95	1.61-0.29	1.26-0.26	1.23-0.92

بيولوجية غضروف النمو في فترة البلوغ

I - الأحداث السريرية:

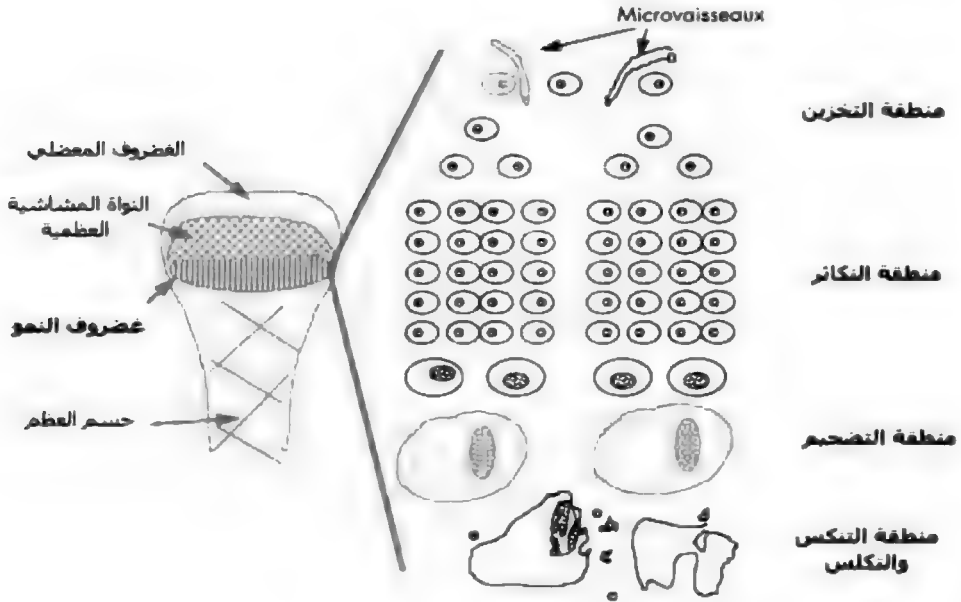
- ♦ تتضاعف سرعة نمو الهيكل العظمي للطفل أثناء البلوغ. حيث تحدث قفزة نمو مسؤولة عن حوالي 15% من الطول النهائي. وتنتج قفزة النمو في هذه الفترة عن فعل الستيرويدات الجنسية وهرمون النمو النخامي (GH) وعامل النمو المحب للإنسولين IGF-I.
- ♦ ينتج التأثير التحريضي للستيرويدات الجنسية على نمو الغضروف، عن تحريض المحور GH/IGF-I الكبد.
- ♦ تزداد تراكيز الستيرويدات الجنسية الجائلة في الدوران عند نضج الأفتاد (المناسل). ويُحرّض إفراز هرمون النمو GH بسبب زيادة سعة الدفعات الإفرازية.
- ♦ ترافق زيادة هرمون النمو GH الجائل في الدوران مع زيادة الإفراز الكبد لـ IGF-I الذي ينتقل في الدوران مرتبطاً مع بروتينات حاملة نوعية، حيث يصل إلى النسيج الهدفية، ويحرض نمو غضاريف مشاش العظام الطويلة.
- ♦ إن التأثير غير المباشر للستيرويدات الجنسية على نمو الهيكل العظمي هو تأثير مرجح. مع ذلك سمحت بعض الملاحظات السريرية و اكتشاف وجود مستقبلات نووية لـ 17β oestradiol في المفاصل البشرية (R-E2) لدى كلا الجنسين، بتصور وجود فعل مباشر للستيرويدات الجنسية، بشكل خاص للأستروجينات، على هذه النسيج.
- ♦ تثبت ملاحظتان سريريتان الدور الأساسي الذي تلعبه الأستروجينات في نضج غضاريف النمو، لدى الجنسين:

1. أولهما: شاب عمره 22 سنة، لديه R-E2 غير وظيفي بسبب طفرة في مورثة R-E2.
 2. ثانيهما: حالة أخ وأخت مصابين بعيب في *aromatase P-450*، مما لا يسمح بالتحول الاستقلابي للأندروجينات إلى أستروجينات.
- أضف إلى ذلك العلامات السريرية المرتبطة بالاضطرابات الغدية الصماوية النوعية، و يعاني هؤلاء المرضى من ترقق العظام، ويزيد طولهم عن الطول الطبيعي، حيث لا تنغلق لديهم غضاريف النمو للعظام الطويلة، بينما تكون قيم الأندروجين الجائلة لدى الرجلين السابقين طبيعية.
 - في الحالة الثانية، أدت المعالجة بالجرعات المرتفعة من الأستروجين إلى إغلاق غضاريف النمو بشكل كامل.
 - أظهرت كل المعطيات السريرية محاسن التأثير التحريضي لـ GH/IGF-I على تسريع النمو، وتأثير الأستروجينات على إغلاق الغضروف.

II - البنية الخلوية لغضروف النمو:

- يتألف غضروف النمو بعد الولادة من طبقات خلوية متوضعة بعضها فوق بعض، تتوافق المراحل المختلفة و المتتالية للتمايز والنضج الخلوي الغضروفي (من حالة السكون إلى التكاثر ثم فرط التصنع وأخيراً التنكس الأولي) التي تصل إلى مرحلة الموت الخلوي.
- إن منطقة الاحتياط *de-reseve* والمنطقة العميقة للخلايا الغضروفية التكاثرية هما الوحيدتان اللتان تكونان على تماس مع الأوعية الشعرية الدقيقة.
- تبقى سماكة النسيج الغضروفي ثابتة طيلة فترة النشاط الاستقلابي لغضروف النمو، (أي كامل فترة النمو التالي للولادة بما فيها قفزة النمو في مرحلة البلوغ).
- لقد أثبت عند الفأر أن عدد الخلايا المتضخمة التي تختفي مع كمية البروتينات المطرقية (الملاطية) المتخربة تتعوض بنفس القدر بخلايا تعبر منطقة التخزين إلى منطقة التكاثر ويانتاج بروتينات مطرقية جديدة من هذه الخلايا.
- تتوقف فعالية الانقسام الفتيلي *mitotic*، في منطقة التضخيم الخلوي، كما يزيد حجم الخلايا الغضروفية ليلغ 10 أضعاف حجم الخلايا الغضروفية في منطقة التكاثر.
- يبقى النسيج الغضروفي مقاوماً للاختراق الوعائي والتمعدن، أثناء كل مراحل التمايز الذي يسبق فرط النمو النهائي للخلايا الغضروفية.

- يترافق فرط النمو النهائي أو موت الخلايا الغضروفية بتمعدن للمطرق له حيث يحدث الموت الخلوي وفقاً لعملية مبرمجة.



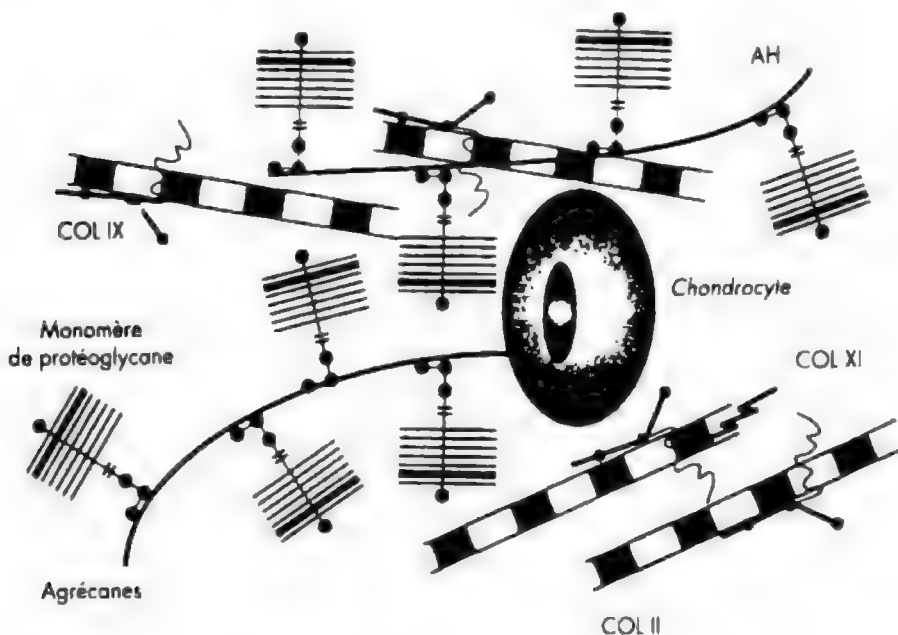
شكل 1-6: تمثيل تخطيطي للنسبة الخلوية لغضروف النمو

- عندما تنتهي كامل عمليات النضج العظمي، تبدأ عمليات التعظم بفضل الخلايا العظمية (البانيات العظمية وكاسرات العظام) التي تكون قد اخترقت الغضروف في نفس الوقت مع الأوعية الدموية.
- تُهضم منطقة التماسك الأولي الغضروفية بواسطة الكاسرات العظمية، ويستبدل بها تدريجياً نسيج عظمي، وهذا ما ندعوه التعظم غضروفي المنشأ. وهذه العملية تنمو العظام الطويلة والفقرات وعظام قاعدة القحف.
- تنشأ قبة القحف وعظام الفك والوجه مباشرة من الحشو المتوسط *mésenchyme* بعملية تسمى تعظم الأغشية.

- في الأحوال الطبيعية، يخفي غضروف النمو كلياً ليستبدل به نسيج عظمي، بينما تبقى الغضاريف المفصالية والغضاريف الليفية التي تحيط بالأقراص *disques* بين الفقرات والارتفاع العاني، طيلة الحياة.

III - المكونات البروتينية للمطرق الغضروفي:

- يتألف المطرق الغضروفي من شبكة بروتينية من ألياف الكولاجين، التي هي بالضرورة من غط الكولاجين II، تحوي الثقوب *mailles* على البروتين (البروتيوغليكان)، الذي يجذب جزيئات الماء بسبب شحنته السالبة. تقوم التقدرات بصنع وإفراز هذه البروتينات.
- نعرف حالياً، أن نوعية وترتيب مكونات الشبكة البروتينية المطرقية بهذا الشكل ضرورية من أجل الحفاظ على شكل الخلايا والوظيفة الاستقلابية للغضروف.
- تتألف شبكة الكولاجين الغضروفية من كولاجين ليفي وغير ليفي. إن الكولاجين من النمط II هو الكولاجين الرئيسي لغضروف النمو، وهو بروتين سكري، ثلاثي الأبعاد *homotrimérique*، يتألف من 3 سلاسل متماثلة $\alpha 1(II)$ ، ترمزها مورثة واحدة COL2A1 تتوضع على الصبغي 12.
- تتغير كثافة ليفات الكولاجين II وتوجهها تبعاً لمرحلة النضج الغضروفي، وهذه الليفيات نادرة ومبعثرة في منطقة الاحتياط *de réseve*، وتغزر شيئاً فشيئاً في منطقة التكاثر، حيث تشكل تلبداً *Feutrage* مضغوطاً حول الخلايا وبين الأعمدة معطية مظهر سباعيات *septa* طولية، تكون ثخينة في منطقة النمو المفرط.
- ترتبط الكولاجينات الأقل نسبة، الكولاجين غط XI (8-10%) من نسبة الكولاجين الكلي) والكولاجين IX (5%) من نسبة البروتين الكولاجيني لغضروف النمو، على ألياف الكولاجين II، وهذا فإنما يمكن أن تحدد قطر هذه الألياف.
- الكولاجين ذو النمط X هو كولاجين غير ليفي ذو سلسلة قصيرة، ويتألف من 3 سلاسل $\alpha 1(x)$. إن وجود هذا الكولاجين محصور في منطقة التنكس الغضروفية المتكلسة، ويبدو أنه يلعب دوراً هاماً في آليات التعظم الغضروفي عن طريق تثبيت الكالسيوم.
- إن البروتيوغليكان هو عبارة عن موحد يتألف من بروتين حامل 3 وبروتين مركزي *coreprotein*، ترتبط عليه سلاسل من عديدات السكاريد المخاطية أو *glycosaminogly* *canes* الكبريتية بروابط مشتركة، إن الجزيئات المرتبطة السابقة الذكر ذات طول وبنية مختلفة.



شكل 2-5: النسبة العامة للمكونات البروتينية الرئيسية لمطرق غضروف النمو: حيث تظهر تنظيم لبيقات fibrilles الكولاجين وتجمعات البروتيوغليكان COL II protéoglycans IX و XI والكولاجين من النمط II و IX و XI والحمض الهالوروي AH.

- تتألف سلاسل glycosaminoglycans بشكل أساسي من 6.4 سلفات الكوندرويتين وسلفات الكيراتان.
- تملك موحودات البروتيوغليكان خاصية فريدة في أنها تستطيع الارتباط بشكل غير تشاركي مع glycosaminoglycans غير المكثرة وحمض الهالورونيك بتوسط رابطة بروتينية، وتشكل بذلك تجمعات (ذات وزن الجزيئي يقاس بالملايين)، تسمى agrécanes.
- وصفت مؤخراً بروتينات سكرية ذات وزن جزيئي أقل بكثير من الوزن الجزيئي لـ agrécanes وهي حاملة غالباً لسلاسل جانبية من glycosaminoglycans، مكتسبة ميزة الارتباط القوي مع شبكة الكولاجين II والأغشية الخلوية أو مع عوامل النمو من نمط عامل النمو المحول β Transforming growth factor (TGF β) وعامل نمو الأرومات الليفية الأساسي (BFGF) fibroblast growth factor basique، الخ.

- تقوم الخلايا الغضروفية أيضاً، في الشروط الفيزيولوجية الطبيعية، بتصنيع وإفراز العديد من حالات البروتينات (protease و cathepsins و Métalloprotease و -Collagenase 1) من النمط 1 و Stromélgase 1 (MMP-3) والجيلاتيناز B [MMP-9]، وكذلك أيضاً antiprotease نوعية. إن هذا الإنتاج هام، على الأخص، في منطقة التكاثف و منطقة التضخيم.
- إن cathepsins B و L هي حالات بروتينية حمضية يخزن جزء منها في الأجسام الحالة للخلايا الغضروفية المتضخمة (المفرطة النمو)، و الجزء الآخر يفرز داخل الملائط العظمي (المطرق)، حيث تساهم في تفعيل MMPs، وتخطيم أجزاء الكولاجين والبروتيوغليكان.
- من الضروري أن نذكر بأن عدداً معيناً من عوامل النمو (TGFβ و BFGF...) و Cytokines (IL 1β [interleukine 1 β] وعامل التخر الورمي tumor necrosis factor α [TNFα]...) التي تفرزها الخلايا الغضروفية، ترتبط مع البروتينات الملائطية (المطرقية) التي تبقى جاهزة لتقوم بالتأثير على التكاثف والتمايز بطريقة autocrine-paracrine، استجابة لمنبهات لم يتم التعرف عليها بعد بشكل كامل.
- من بين هذه المنبهات، تعتبر زيادة ظاهرة الاصطناع والتدرك Turn-over للبروتينات المطرقية أحد الأسباب الأكيدة لتحرر هذه العوامل، حصرياً في مرحلة النمو في فترة البلوغ.

IV - غضروف النمو في مرحلة البلوغ:

- تسارع عملية تضج الخلايا الغضروفية في مرحلة البلوغ، بشكل متناسق. وهذا يشير إلى زيادة عدد الخلايا الغضروفية المكتسبة في وحدة الزمن، وزيادة اصطناع DNA وتكاثر الخلايا الغضروفية وتسارع ظاهرة Turn-over للبروتينات المطرقية (زيادة اصطناع وتدرك هذه البروتينات) وعمليات التنكس الأولي (الموت الخلوي).
- ومن المعروف أن العوامل التي تتحكم بمجموع هذه العمليات هي عوامل وراثية وهرمونية وبيئية وتغذوية. ولم تتمكن حتى الآن من معرفة دورها جيداً في كل مرحلة من عمليات التضج، ومع ذلك، نستطيع بسبب التقدم الذي تم إنجازه في البيولوجية الخلوية والجزيئية في العشر سنوات الأخيرة، أن نقترح بعض الفرضيات التي تتعلق بطريقة ومكان تأثير الهرمونات الثلاثة التي تتدخل بشكل رئيسي في التضج الخلوي لغضروف النمو في مرحلة البلوغ (IGF-I وهرمون النمو GH والأسروجين).

أ - دور هرمون النمو GH و IGF-I و bFGF:

- ♦ يؤثر هرمون النمو GH تأثيراً مضاعفاً على الغضروف.
- 1. يؤثر بالطريق الغدي الصماوي، بتواسط IGF-I الكبدي.
- 2. يؤثر بشكل مباشر على الخلايا الغضروفية، نتيجة ارتباطه بمستقبله R-GH.
- ♦ يوجد R-GH، في الواقع، على الخلية الغضروفية في كل مراحل النضج الخلوي، بينما يوجد مستقبل IGF-I بالضرورة على الخلايا الغضروفية المتكاثرة و ما قبل المتضخمة النامية بإفراط. يتم التحكم بعدد مستقبلات هرمون النمو GH عن طريق GH نفسه، والهرمونات الأخرى مثل الهرمونات الدرقية أو الكورتيزونات.
- ♦ يحث هرمون النمو GH، في الزجاج *in vitro*، تكاثر الخلايا الغضروفية. وهو يؤدي إلى إفراز IGF-I وإنتاج عامل النمو الآخر بشكل خاص bFGF، من الخلايا الغضروفية الساكنة.
- ♦ توجد مستقبلات لـ bFGF على الخلايا الغضروفية المتكاثرة، ويختلف تأثيره عن تأثير IGF-I.
- ♦ يحث bFGF الانقسام الخيطي بشكل كبير في الخلايا الغضروفية الساكنة، ويحث بمفرده على تمايز هذه الخلايا.
- ♦ إن IGF-I عامل محرض للانقسام الخيطي بشكل ضعيف، ولكنه يحرض على تمايز الخلايا الغضروفية، حيث يزيد بشدة اصطناع البروتينات المطرقية.
- ♦ والفرضية هي أنه في لحظة البلوغ، في الجسم الحي *in vivo*، تخرض زيادة القيم الجائلة لهرمون النمو GH الإنتاج الموضعي لـ bFGF و IGF-I، من قبل الخلايا الغضروفية لمنطقة التخزين *de-réserve*، والتكاثر الذي يحدث فيه اختراق للأوعية الغضروفية الصغيرة. يعمل bFGF، بتأثير *autocrine-paracrine*، على تكاثر الخلايا الغضروفية التي تبقى متميزة بفضل الفعل المحرض لـ IGF-I.
- ♦ يقترح العديد من التجارب أن bFGF يبطئ عمليات التنكس البدني للخلايا الغضروفية بآلية غير معروفة، ويتجنب بذلك إغلاق الغضروف، أخيراً، إن دور مستقبلات هرمون النمو GH على الخلايا الغضروفية المتضخمة *hypertrophique* غير معروف.

	الخلية الغضروفية	التمايز	التكاثر	النضج مكبر	مناخر	النسكس الخلوي
COL II	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)
COL X						(++)
R-GH	(+)	(+)	(+)	(+)		
R-IGF-I	(+)	(+)	(+)	(+)		
R3-bFGF		(+)	(+)			
		← ?	R-E2 α , R-E2 β	?		

شكل 3-6: مواقع التأثير المحتملة لهرمون النمو النخامي (GH) والأستروجينات وعوامل

النمو: IGF-I و bFGF على النضج الخلوي للخلايا الغضروفية.

R-FGF, R-IGF-I, R-GH: مستقبلات GH, IGF-I, FGF.

R-E2 β , R-E2 α : مستقبلات الاستراديول من نط α , β .

ب - دور الأستروجينات:

اتضح مفهوم أن أساسيان حتى الآن :

أ) للأستروجينات، عند الفتاة كما عند الفتى، تأثير مؤكد في تسريع عملية النضج العظمي لغضروف النمو، يأتي هذا التأثير، عند الفتى، بعد التحول الاستقلابي للأندروجينات إلى أستروجينات بواسطة *aromatase* الكبدية أو حتى الغضروفية.

ب) توجد مستقبلات الاستراديول (R-E2) في غضروف في كلا الجنسين. ومع ذلك، لم تُحدد المورثة الهدف لـ R-E2 في الغضروف، كما أن موقع تأثيرها على النضج غير معروف أيضاً: (تسريع التكاثر، تسريع التمايز، تسريع apoptosis).

♦ من المثير للدهشة أن نلاحظ، أن للاستراديول تأثيرات متعكسة على الغضروف، في الجسم الحي *in vivo* وفي الزجاج *in vitro*. فبالنسبة لتكاثر الخلايا الغضروفية، يكون الاستراديول محرضاً لدى بعض الأشخاص ومثبطاً لدى البعض الآخر.

- ♦ بالنسبة لاصطناع البروتينات وإفرازها من الخلايا الغضروفية (البروتيوجليكان والكولاجين غط II)، يتعاكس تأثير الأستروجين بحسب الجرعة المستخدمة والعمر. يلاحظ التأثير المثبط للأستروجين على تدرك البروتينات المطرقية بالتراكيز الفيزيولوجية، بينما ينبه الأستروجين تدرك هذه البروتينات بالجرعات العلاجية.
- ♦ من بين المورثات الهدف المحتملة، تعتبر المورثات المرمزة لحالات البروتين المعدنية للغضروف (stromélysines, collagénases) métallopoteases مرشحة بشكل أساسي، ولكن يبقى أن تثبت ذلك.
- ♦ أمر آخر يجب التركيز عليه، وهو أن استجابة الغضروف لتأثير الأسترايول تتغير تبعاً للعمر، حيث تكون الاستجابة معدومة لدى الفتى في السنة الأولى بعد الولادة، لكنها تصبح إيجابية بين عمر 2-8 سنوات.
- ♦ يمكن أن يكون اختلاف الاستجابة مرتبطاً بتغير عدد المستقبلات R-E2.
- ♦ لقد فتح إثبات وجود نوعين من هذه المستقبلات: R-E2 α و R-E2 β ، المجال أمام التوقعات الجديدة.
- ♦ في الواقع يختلف نوع المستقبل الموجود بحسب النسيج وبحسب مرحلة التمايز الخلوي. ففي العظام والغضاريف، يغلب الشكل R-E2 β للمستقبل.
- ♦ يبدو أن المستقبل α يتوافق مع وصف R-E2 التقليدي. ولم توضح بعد الوظيفة النوعية للمستقبل β .
- ♦ أظهر Paech ومجموعته أن للأسترايول تأثيرات متعكسة على نسخ المورثات الهدف (ومن بينها مورثات métallopoteases) بحسب مستقبل R-E2 الذي يؤثر عليه الأسترايول.
- ♦ عندما يعمل الأسترايول عن طريق ارتباطه بالمستقبل R-E2 α فهو يحرض نسخ المورثة، بينما يقوم بشيئها عندما يتواسط المستقبل R-E2 β التأثير. نحتاج إلى إعادة صياغة هذه المعطيات التجريبية بإجراء دراسات تركز أكثر على الناحية الفيزيولوجية.
- ♦ اقترح أن اختلاف التأثير الناتج عن الارتباط بهذين النوعين من المستقبلات يمكن أن ينتج عن الفعل ثنائي الطور للأستروجينات الذي يرتبط بحسب الجرعة وباختلاف استجابة المستقبل وبحسب العمر.

- ♦ يبقى أن نحدد وظيفة كل من هذين النوعين من المستقبلات $E2\alpha$ و $E2\beta$ ، وتوضعهما المتعاقب في غضروف النمو، بحسب درجة النضج الخلوي للخلايا الغضروفية قبل البلوغ وفي أثناء قفزة البلوغ.

٧ - احتمالات الدراسة:

- ♦ يوشك العلماء على اصطناع سيكون مثيراً للاهتمام وهو اصطناع جزيئات أستروجينية ذات ألفة نوعية لأحد نوعي المستقبلات $E2\alpha$ أو $E2\beta$ من أجل انتقائية أفضل للفعل العلاجي الكابح أو المسرع للنضج الغضروفي.

القهم العصابي

- ♦ أشير لأول مرة، تاريخياً، إلى القهم في المجال السريري، في أعمال Laségue حول القهم الهيسري، عام 1873، وأعمال Gnil حول القهم العصبي عام 1874. وهو ينتمي إلى زمرة "اضطرابات السلوك الغذائي، وقد ورد التصنيف الأكثر استعمالاً للقهم في المرجع الإحصائي والتشخيصي للاضطرابات العقلية:

Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux

- ♦ إن العلامة الأكثر نوعية للإصابة هي تغير هيئة الجسم الذي يؤدي إلى نخافة سلبية وهذا ما يميز الإصابة عن الاضطرابات الغذائية غير النفسية كالتخوف من السمّة.

I - المعطيات الوبائية:

أ - الانتشار أو الشيوع:

- ♦ إن القهم العصابي هو مرض يصيب المراهقات بالضرورة، وقد ارتفعت نسبة حدوثه من 0.7 إلى 1.3% لدى الفتيات من عمر 15-20 سنة. مقابل 0.09-0% عند الفتيان.

ب - عوامل الخطورة:

1 - العوامل الاجتماعية السكانية:

- ♦ يشتهر هذا المرض بانتشاره في الطبقات الاجتماعية الراقية للسكان البيض في المناطق المتقدمة. إن للقهم العصابي (AM) Anorexie mentale توزعاً عرقياً وجغرافياً واجتماعياً متجانساً.

2 - العوامل المهيئة:

- تم التعرف على العديد من العوامل المهيئة: كالحمية القسرية المرتبطة بنشاطات معينة (عارضات الأزياء، الرافصات، ممارسة الرياضات البدنية والسويدية) أو بتعليمات طبية (كما في حال مرضى السكري). أو بسوابق لتناذر Turner أو الاعتلالات البولية المشوهة، أو الصعوبات الغذائية خلال الطفولة.
- قد وجد أن هذا القهم العصبي يحدث بالضرورة لدى الشرهات للطعام والبالغات مبكراً.

جدول 7-1: العلامات التشخيصية للقهم العصبي، وفق DSM-IV:

- أ: رفض الحفاظ على وزن الجسم مساوياً أو أعلى من الوزن الطبيعي الأصغري (نسبة إلى العمر والطول) (على سبيل المثال: فقدان وزن يؤدي إلى وزن أقل من 85% من الوزن المنتظر، أو عدم القدرة على اكتساب الوزن في فترة النمو، مما يؤدي إلى وزن أقل من 85% من الوزن المنتظر.
- ب: الخوف الشديد من اكتساب الوزن أو من فكرة السمنة، في الوقت الذي يكون فيه الوزن أقل من الطبيعي.
- ج: سوء فهم أو نظر المريض لشكل جسمه، أو التأثير الشديد للوزن وشكل الجسم على تقييم المريض نفسه، أو نفي المريض لفداحة هزال جسمه.
- د: لدى الفتيات في عمر البلوغ، والنساء اللواتي يعانين من انقطاع الطمث amenorrhea (أي غياب الطمث، أو غياب 3 دورات طمثية متتالية).

الأنماط:

- نمط الحرمان أو النمط مقتضب restrictif: لا يظهر المريض بصورة منتظمة أثناء مرحلة القهم العقلي التي يمر بها. نوبات شره للطعام، أو يلجأ إلى الإقياءات المحرّضة، أو أخذ المفرغات purgatifs (أي المسهلات والمدرات والحقن الشرجية)
- نمط مترافق مع نوب شره للطعام وإقياءات وتناول المفرغات purgatifs: يبدي المريض أثناء مرحلة القهم العقلي التي يمر بها، بصورة منتظمة، نوبات شره للطعام، أو يلجأ إلى الإقياءات المفتعلة أو تناول المفرغات (أي المسهلات والمدرات والحقن الشرجية).

- تظهر العوامل المختلفة للشخصية أثناء الطفولة أو المراهقة، وجود قلق ناتج عن الانفصال أو المعاناة النفسية الداخلية وصعوبات شخصية غير مفهومة غالباً لدى هؤلاء الأطفال. لا يبدو وأن لسوابق الاعتداء تأثير هام.

3 - العوامل المسرّعة:

- ♦ وجدت عوامل مسرّعة لدى ثلث إلى ثلثي المرضى: كالاتبعاد عن الوسط العائلي، وتغيير المدرسة، واقتراب الامتحان، أو الخوف من الرسوب، وموت أو ابتعاد أحد الأقارب. والملاحظات القاسية والفظّة التي تخص الشكل أو البلوغ أو الدورات الطمثية الأولى أو العلاقات الجنسية الأولى.
- ♦ وقد وجد أن المعاناة من صعوبة الحياة أكثر شيوعاً لدى المصابين بالقهم المكتسب restrictif من المفهومين الشرهين للطعام، وتزيد هذه المعاناة بمرتين ونصف عند المراهقين الطبيعيين.

4 - العوامل العائلية:

- ♦ إن اشتراك حدوث القهم العقلي AM لدى التوائم البنات متماثلي الزيغوت (اللوّاح) يصل إلى نسبة 50% تقريباً، بينما هذه النسبة عند متخالفي اللوّاح 5%، الأمر الذي يدل على وراثة أكيدة. تثبت الدراسات العائلية حدوث تراكم في اضطرابات السلوك الغذائي والاكتئاب.
- ♦ ولم تكتشف سوابق عائلية للإدمان على الكحول إلا في الشكل الشره للطعام.
- ♦ يؤثر العامل العائلي بشكل خاص، باتجاهين:
 1. في قمع العواطف والانطواء الاجتماعي باسم الالتحام العائلي.
 2. الخلاف بين الوالدين، مما يؤدي إلى صعوبة انفصال واستقلالية الطفل عن أهله. ويضاف إلى ذلك المغالاة في تقدير المظهر الاجتماعي على حساب فعالية ونشاط الطفل وتعبيره عن نفسه.

ج - المشاكل النفسية (Comorbidité psychiatrique):

- ♦ إن المشكلات النفسية، الأكثر شيوعاً، التي ترافق القهم العصابي AM من النمط المكتسب هي نوبات الاكتئاب (وهي شائعة جداً، تحدث بنسبة 40-60% من الحالات)، واضطرابات الشخصية (60-80% من الحالات) بشكل قلق (وسواسي، قهري، انطوائي) بالنسبة للنمط الحرمان، و (سلوك شارد و حزين مع صعوبات في السيطرة على النفس) بالنسبة للشكل الشره للطعام من القهم.

- ♦ بالنسبة للمشكلات النفسية الشائعة لدى المصابين بالقهم الشره للطعام، هناك أيضاً القلق (حوالي 60% من الحالات)، والاضطرابات المرتبطة بتناول الكحول والعقاقير المخدرة (25% من الحالات). وتشير المشكلتان الأخيرتان إلى إنذار سيء.

II - نظريات التفسير:

- ♦ أدت التظاهرات المختلفة للمرض إلى نشوء عدة فرضيات تفسيرية، لكل واحدة منها منطقها الخاص.

أ - النظرية الاجتماعية الثقافية:

- ♦ تستدعي النماذج الاجتماعية الثقافية وجود اختلاف بين زيادة تناول الطعام والمبالغة في تحييف الذات لأغراض اجتماعية بهدف السيطرة على الذات والنجاح.
- ♦ لا تبدو الأسباب الرئيسية واضحة لدى الجنس المؤنث، ولكن تبدي المريضة دائماً في فترة المراهقة صعوبة في التعامل مع الضغوطات القوية المحيطة. يعبر القهم عن انشغالات نرجسية (حب الذات) وحاجة ملحة إلى الاعتماد على الذات.

ب - النظرية الأخلاقية:

- ♦ تربط النظرية الأخلاقية القهم العقلي مع أزمة عائلية أو مع فترة تكون المراهقة فيها مهددة لتوازن المريضة. مهما كانت الحالة فإن العامل الأساسي هو وجود نزاع بين الوالدين يؤثر على الطفل، حيث تتحول المشكلة بين الوالدين إلى مشكلة مع الطفل.
- ♦ يسمح الاضطراب الغذائي أحياناً بإعادة بناء الاستقرار العائلي، أو يتحول إلى شكل من انتقام الطفلة من مشاعر الخداع التي عانتها بسبب المشكلة العائلية.

د - الفرضية الإدراكية السلوكية:

- ♦ يمكن أن تؤدي الآليات الطبيعية للتعليم والتكيف، التي تكون السيطرة عليها صعبة بسبب حاجات ومتطلبات المراهقة، إلى مخطط تكيف يكون فيه الرفض الاجتماعي للبدانة وقيم التحافة المثالية محرّضاً مبالغاً فيه: يشكل غضب الوالدين أمام الرفض الغذائي للطفلة محرّضاً سيئاً، بينما يكون التشجيع والقلق على الطفل والعناية به من قبل الوالدين والوسط المحيط، محرّضاً إيجابياً ومشجعاً.

- ♦ يمكن شرح استمرارية السلوك القهمي بآلية التكيف الفاعل operant (البحث عن التأثيرات المحرّضة كتجربة الصوم).
- ♦ سنرى بعد ذلك أن هذه المنهجية يمكن أن تقوم على أساس حيوي.
- ♦ يلاحظ من بين اضطرابات الإدراك:
- 1. اضطراب في فهم صورة الجسم يؤدي إلى اعتبار المريض نفسه سميناً.
- 2. المغالاة في تقييم القيمة الطاقية للأغذية، بالمقارنة مع الناس العاديين.
- ♦ في الحقيقة، إن عدم فهم شكل الجسم مماثل لما يحدث لدى المراهقات الطبيعيات.
- ♦ إن عدم فهم شكل الجسم، وتحديد نوعية القهم العصابي AM مقابل الاضطرابات الغذائية غير النفسية، يبدو أنه لا يخضع للكيفية، بل للكمية: يدلل عدم الفهم والتمييز بين شكل الجسم ودرجة النحافة على وجود الاضطرابات النفسية.

هـ - الفرضية الحيوية:

- ♦ تلاحظ الاضطرابات الغذائية الصماوية والعصية الغذائية المتعددة في القهم العصابي AM، وتعتبر هذه الاضطرابات، إما سبباً في القهم العصابي، أو عاملاً في زيادة خطورة AM..

و - الفرضية النفسية التحليلية:

- ♦ تظهر التجارب النفسية التحليلية، حتى عندما يشابه المصابون بالقهم في سلوكهم وطريقة حياتهم، أن البنية الشخصية الخاصة لكل المراهقات المراقبات لا تنكشف إلا أثناء المعالجة النفسية.
- ♦ لقد تحول اهتمام العلماء عن التأثير الغذائي، حيث إنهم يعتبرون الآن القهم العقلي مسألة ذات علاقة مع الشره.

- من أهم الاضطرابات المختلفة التي تبدو على المريضة:

- ♦ العلاقة مع الجسم وحاجاته وأنوثة المريضة والاعتماد على الأهل.
- ♦ تنكر المريضة حاجات جسمها وأعضاءها الجنسية وتنكر التحولات التي تطرأ على جسمها لأنها لا تستطيع أن تضطلع بمهامها.

- ♦ تكون المريضة في حالة من الفراغ العقلي الذي تستبدل فيه المشاعر والرغبات وتصورات الذهن بالإحساسات الجسمية.
- ♦ يعطي مظهر الجسم وغط السلوك الجديد هوية جديدة للمريضة، التي تبدي بها نرجسية واعتماداً كبيراً على الضوابط ورغبات الآخرين وبخاصة الأم.
- ♦ يصبح القهم وسيلة دفاع مثيرة للتناقضات ضد هذا الاعتماد "إن هذا الذي أحتاج إليه، لأنني لا أحتاج إليه".
- ♦ يؤدي هذا السلوك القهمي إلى أن لا ترغب المراهقة بأي شيء، مما يحميها من الاعتماد على الآخرين ومن الإحباط.

III - المظهر السريري:

أ - الوصف السريري:

1 - الشكل النمطي (النموني):

- ♦ إن العمر الذي تبدأ فيه الاضطرابات هو بين 14-18 سنة بشكل عام، ويلاحظ غالباً فارق 2-4 سنوات بين ظهور الأعراض الأولى و بدء علاج المريضة.
- ♦ تختصر الأعراض السريرية بمصطلح DSM-IV، ويمكن أن تستمر حيل المريضة لتحديد غذائها وإجرائها للتفريغ purge، فترة طويلة كشكل من أشكال الطقوس الغذائية.
- ♦ تبدو الفتيات مفرطات في نشاطهن وتعدد مراكز اهتمامهن، ويخفي فرط النشاط غالباً ندرة العلاقات الاجتماعية.
- ♦ يمكن أن يصل التحيف التدريجي إلى 50% من الوزن الأولي، ويلاحظ تأخر في النمو الطولي (حيث يكون أقل من 2DS-) في 15 إلى 30% من الحالات، كما يتأخر البلوغ بشكل تقليدي.
- ♦ ولوحظ لدى بعض المرضى الخاضعين للدراسة، حتى عند الفتيان، حصول تأخر في فترة البلوغ.
- ♦ يحرم تأخر البلوغ المريضة من قفزة النمو المرافقة، لا يحدث انقطاع الطمث، في حال كانت العلامات التشخيصية أقل شدة من تلك الملاحظة في DSM-IV، إلا

لدى أكثر بقليل من نصف المريضات، وهو يسبق حصول النحافة الشديدة في خمس الحالات.

- ♦ يعتبر تصوير الإيكوغرافي الحوضي طريقة موثوقة لمراقبة تطور وظيفة المناسل بحسب الطول و نحو الجريبات المبيضية.
- ♦ تكشف العلامات السريرية الأخرى، في حال الضرورة، شدة سوء التغذية.

2 - الأشكال السريرية:

أ - بحسب الأعراض:

- ♦ كما نعلم أن القهم المقتضب restrictive، والشره للطعام Boulmique، يتميزان بالاقبيات المخرّضة والإسراف في تناول المسهلات والتصرفات العنيفة المتمثلة بهوس السرقة والعدوان ضد الذات (قطع عضو من أعضاء جسمه). وتتطور الحالة بشكل عام نحو الأسوأ.

ب - بحسب الشدة:

- ♦ تبدو الأشكال البسيطة للقهم العصابي AM (التناذرات تحت السريرية أو الجزئية) شائعة. (تصل حتى 30% بحسب الدراسات).

ج - بحسب العمر:

- ♦ تبدأ حوالي 10% من حالات القهم العقلي قبل عمر 10 سنوات، وتصبح أكثر خطورة يترافق معها اضطرابات الشخصية العنيفة.

- ♦ يترافق القهم العصابي AM، غالباً عند الفتاة البالغة بظهور أو تطور مرض قد يكون معروف أو لا في فترة المراهقة، تؤدي تصرفات تحديد الغذاء وتناول المسهلات والشره المرضي للطعام إلى الحفاظ على الوزن تقريباً على الحد الأدنى.

د - بحسب الجنس:

- ♦ إن الفرق الوحيد، في القهم العصابي AM الذكري، هو تواتر حدوث اضطرابات الشخصية الجنسية حيث يصبح الشره للطعام أشد عند الذكور.

3 - العلامات التشخيصية:

- ♦ في حال افتقار الدراسات العلمية إلى علامات تشخيصية محددة، يجب أخذ جميع العلامات الأخرى بعين الاعتبار في الممارسة العملية، حتى لا تتأخر في بدء العلاج.
- ♦ يعتبر انقطاع الطمث و حدوث الاضطرابات في صورة الجسم، من العلامات النوعية الهامة.

ب - الاضطرابات الحيوية غير الغذائية:

- ♦ تنتج الاضطرابات الحيوية غير الغذائية عن سوء التغذية الشديد.

IV - الاضطرابات الغذائية و الاضطرابات العصبية النفسية الغذائية:

أ - الدراسة الوصفية:

1 - المحور الموجب للنمو:

- ♦ يفرز الهرمون الموجه للنمو GH بشكل نبضات، من قبل الخلايا الموجهة للنمو، في النخامى الأمامية ويتم ذلك بالتأثير المتناوب لهرمونين وطائنين:

1. GHRH (growth hormone-releasing hormone) الهرمون المطلق لهرمون النمو، وهو الهرمون المفعّل المسؤول عن إفراز الهرمون بشكل نبضات.

2. هرمون السوماتوستاتين، المسؤول عن تثبيط النبضات الإفرازية وبالتالي انخفاض التراكيز البلاسمية لهرمون النمو.

- ♦ من المعروف أن الإفراز العفوي لهرمون النمو GH يزداد في حالات القهم العصبي AM، بسبب زيادة تواتر نبضات الإفراز (أكثر من زيادة سعة الإفراز) وتثبيط إزالة التراكيز البلازمية بين إفرازين. يرتبط الشذوذ الأول بزيادة تواتر إفراز GHRH، والثاني بتناقص مقوية السوماتوستاتين.

- ♦ تصبح هذه الاضطرابات أعظمية :

1. بسبب hexaréline، الذي يعزز إفراز GHRH واستجابة GH لهذا الهرمون، ولكنه لا يزيد استجابة هرمون النمو GH لـ GHRH الخارجي.

2. بسبب مماثلات الأستيل كولين، المثبطة لمقوية السوماتوستاتين.

- ومع ذلك فقد صنف دراسات متعددة مجموعة من المرضى، تتميز بانخفاض إفراز هرمون النمو GH.

بالنسبة للمحور القاصي الموجه للنمو فهو يتميز : بانخفاض التركيز البلازمي لـ IGF-I، (عامل النمو المحب للإنسولين -I) الذي يعتمد على التغذية و هرمون النمو GH معاً بآلية تعويضية تتمثل بزيادة عدد مستقبلات IGF.

2 - المحور الدرقي:

- نلاحظ انخفاض التركيز البلازمي لـ T3، أما بالنسبة للتراكيز البلازمية لـ T4 (الطليعة الهرمونية لـ T3) فيوجد احتمالان:

1. إما أن يكون التركيز البلازمي طبيعياً: و يلاحظ ارتفاع rT3 في البلازما.
2. أو أن يكون التركيز منخفضاً: حيث يلاحظ تأخر الاستجابة لـ TSH بعد التحريض بـ TRH (TRH = هو الهرمون الوطائي المطلق لـ TSH)، ولكن تبقى سعة الاستجابة طبيعية.

3. كما يلاحظ انخفاض تركيز TRH في LCR بشكل موازٍ، مما يدل على إصابة الوطاء.

3- المحور الموجه لقشر الكظر:

- يزداد فرط الكورتيزون، ولكن خلافاً لمرض Cushing، تحافظ القيم اليومية للإفراز على الإيقاع اليومي، وتنخفض في فترة بعد الظهر، وتعود للزيادة في الجزء الأول من الليل.
- تبعاً للدراسات المقارنة، ينتج فرط الكورتيزون، على الأقل، عن انخفاض تصفية الهرمون و بشكل موازٍ لزيادة لإنتاجه.
- يؤدي انخفاض التراكيز البلازمية للبروتين الرابط للكورتيزول CBG إلى زيادة التوافر الحيوي للكورتيزون، على الرغم من عدم معاناة المريض سريرياً من فرط الكورتيزون.

- ♦ يبدو أن المقاومة الجزئية المفترضة للقشرانيات السكرية هي مقاومة مغايرة عن كونها مقاومة للارتباط بالمستقبل، وذلك وفق دراسات ارتباط القشرانيات السكرية بالخلايا اللمفاوية الجائلة في الدوران.
- ♦ فسر فرط الكورتيزول مع ACTH البلازمي الطبيعي، غير القابل للتحريض بعوامل إطلاقه الوطائية و CHRH الخارجي، بطريقتين مختلفتين أو بتفسير ثانوي المرحلة CRH:

1. الأولى: يحدد فرط إفراز CHRH إفراز الكورتيزول عن طريق ACTH.
2. الثانية: يتمتع قشر الكظر بتحكم ذاتي جزئي مع حساسية تفاضلية للوطاء والنخامي الأمامية ولكنها تُكَبَّح بفرط الكورتيزول.

4 - المحور الموجه للأقنات:

- ♦ ينخفض الاستراديول، بينما يكون التستوسترون طبيعياً. يتراجع إفراز موجبات الأقنات النخامية (FSH و LH التي يتم إفرازها عادة بشكل نبضات لدى الشخص البالغ) في مرحلة ما قبل البلوغ أو في حال البلوغ المبكر، وكذلك الأمر بالنسبة لاستجابتها لـ LHRH والهرمون الوطائي المطلق لها: حيث تتناقص سعة النبضة الإفرازية لـ FSH و LH أيضاً، ولا يتم إفراز هذه الأخيرة في فترة النوم، وتتغير استجابة FSH لـ LHRH، حيث تزيد أحياناً، أما استجابة LH فهي منخفضة ومتأخرة.
- ♦ يؤدي تسرب LHRH بشكل دفعات إلى إطلاق LH نبضي طبيعي، وساعات نبضية إفرازية FSH غير مكتملة.

5 - هرمونات النخامي الخلفية:

- ♦ تزداد العتبة البلازمية للاستجابة أرجين-فازوبرسين للمحرضات الحلولية (كتسريب كلور الصوديوم) بالنسبة للهرمون المضاد للإدرار و أرجين-فازوبرسين. كما تزداد تراكيزها في LCR.
- ♦ لا يستجيب التركيز البلازمي لـ oxytocine (الهرمون المحرض للمخاض وإفراز الحليب) للاستراديول أو انخفاض السكر المعتمد على إنسولين، كما تنخفض تراكيزه في LCR.

ب - الآليات:

• اقترحت آليتان رئيسيتان لشرح الاضطرابات الغدية الصماوية المشاهدة في القهم

العصابي AM:

1. سوء التغذية.

2. الاضطرابات العصبية النفسية البدنية.

• ومع ذلك، فإن العديد من الشذوذات لا يدخل ضمن المنهجين السابقين:

1. المقاومة المحيطة النسبية والعبارة للكورتيكويدات السكرية.

2. تناقص الفعالية الإنزيمية لقشر الكظر، كإنزيم 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase الذي نستدل على نقص فعاليته نتيجة لحدوث انفصال بين فرط الكورتيزولية

وبين التركيز البلازمي الطبيعي لـ $déhydroépiandrosterone$ وإنزيم

$17-20$ desmdase الذي نقترح نقص فعاليته عند انخفاض نسبة

$\Delta 4$ -androstenedione/17-hydroxyprogesterone تحت تأثير $synachène$.

1 - فرط الكورتيزولية:

• يمكن أن يكشف فرط الكورتيزولية الناتج عن فرط إفراز CHRH وجود حصار طاقي، كآلية غير نوعية ذات منشأ نفسي عصبي.

• عند إحداث فرط الكورتيزولية تجريبياً عند الحيوان بشكل فيزيائي أو نفسي أو حسي، لوحظ أنه يترافق مع زيادة في تعبير ARN الرسول لـ CHRH، ليس فقط داخل النواة الجانب بطنية الوطائية، التي يأمر منها بإفراز ACTH، ولكن أيضاً في نوى أخرى ووطائية وقشرية وجذعية.

• في الأمراض النفسية، يعتمد فرط الكورتيزولية على قوة الشدة النفسية الداخلية stress: ويوجد ذلك فقط في الأطوار الفعالة للقلق والفصام.

2- الليبتين:

• يشكل الليبتين، هرمون الخلية الشحمية المكتشف حديثاً، حلقة متوسطة بين سوء التغذية و بين مختلف الاضطرابات العديدة الغدية الملاحظة في القهم العصابي AM. ترمزه مورثة ob في الفأر ومورثة LEP عند الإنسان، ويتميز بأن تركيزه البلازمي

يرتبط بالكتلة الشحمية، ويعتمد على الجنس، حيث إنه أكثر ارتفاعاً لدى الإناث من الرجال عند تساوي دلالة البدانة (BMI) Indice de corpulence.

♦ يعرف الليتين بأنه هرمون "موقف شحمي" حيث ينقص الشهية ويؤدي إلى الشبع ويحفظ المصروف الطاقوي في مستواه الأساسي المنخفض، وهذا ما توضحه تأثيرات إعطائه بشكله التأشيمي إلى الفئران الطبيعية والبدنية وراثياً، والتي خضعت لإزالة متوافقة اللواقح Homozycot لمورثة الليتين لدى الفأر (ob/ob). بالإضافة لذلك، يعدل الليتين المحور الموجه للنمو.

♦ إن الفأر (ob/ob) هو فأر عقيم، وقابل للشفاء عند إعطاء الليتين المؤشب.

♦ يستطيع الليتين أن يشرح أيضاً فرضية Frisch ed McArthur التي تقول، إنه بغض النظر عن العمر، فإن الفتيات الطبيعيات يجب أن يصلن إلى وزن حرج يقدر بـ 48 كيلوغراماً حتى تبدأ دوراتهن الطمثية.

♦ كما أنه يسرع بلوغ الفأرة الأنثى الطبيعية. يمارس تأثيره على المحور الموجه للنمو على مستوى المهاد والنخامي معاً، وقد درس هذا التأثير في زروعات أعضاء مخبرية.

♦ ينخفض تركيز الليتين، في القهم العصبي AM كما في جميع حالات النحافة غير النوعية، تحت قيمة $4 \mu\text{g/l}$ ويرتبط عكسياً مع مشعر البدانة.

♦ إن عتبة التركيز البلازمي لليتين، التي يبدأ انقطاع الطمث عندها بالظهور، هي $1.85 \mu\text{g/l}$. كما ينخفض تركيز الليتين في LCR ولكن بنسبة أقل لانخفاض تركيزه في البلازما.

♦ يستطيع الليتين أن يلعب دوراً هاماً أيضاً في تقليل نقص الهرمونات الدرقية وفي فرط الكورتيزولية التي يتم إحداثها تجريبياً بسوء التغذية، وتصحيح الاضطرابات بحقن الهرمون المؤشب.

♦ من المحتمل أن هذه الاضطرابات متواسطة بالببتيد العصبي Y (الذي يطل الليتين التعبير عنه بشكل طبيعي في النواة الجانب البطينية الوطانية) جزئياً، وهذا الببتيد محرض قوي للشهية. يرتفع تركيز الببتيد العصبي Y في البلازما و LCR للمرضى المصابين بالقهم العصبي AM.

♦ من جهة أخرى، يزيد الليتين الاستقلاب الأساسي بآلية بيتا أدرينالينية مركزية.

- ♦ في القهم العصبي، يدلل على خلل الوظيفة البيتا أدرينالينية، لعدم حدوث تعديل استجابة GH لـ GHRH بالشادات والضادات بيتا أدرينالينية.

3- الببتيدات الأفيونية:

- ♦ تزداد الفعالية الأفيونية الإجمالية، التي تم تقديرها بتشيع المستقبلات، في السائل الدماغي الشوكي (LCR) أثناء الإصابة بالقهم العصبي AM.
- ♦ إن بيتا إندورفين β -endorphine الذي تفرزه النخامى الأمامية مع ACTH انطلاقاً من طليعة مشتركة (por-opiomélanocrtine)، ليس مسؤولاً عن زيادة الفعالية الأفيونية، (ولا يمثل إلا 1% من الفعالية الأفيونية الكلية)، كما لا يعتبر dymorphine (وهو بيتد أفيوني آخر جديد بتركيز طبيعي) مسؤولاً أيضاً عن زيادة الفعالية.
- ♦ إذاً يتعلق الأمر بمادة أفيونية لم تحدد بعد. بالمقابل، لوحظ ارتفاع تركيز β -endorphine البلازمي لدى بعض المصابين بالقهم العصبي.
- ♦ يبدو أن استجابة الجهاز الأفيوني منخفضة للمؤثرات الخارجية، وذلك بشكل مخالف لهذه الفعالية الأفيونية المفرطة لسبب قد يعود إلى عدم الحساسية.
- ♦ تقوم الببتيدات الأفيونية، بشكل طبيعي، بتنشيط إفراز ACTH وموجهات الأقناد، وتحرض إفراز البرولاكتين لدى الإنسان. والحال، أننا لا نلاحظ، في AM، زيادة التراكيز البلازمية لـ LH بتأثير ضادات μ الأفيونية (النالوكسون والنالريكسون).
- ♦ من جهة أخرى، لا يؤدي المورفين (شاد μ أفيوني) إلى تغيير التركيز البلازمي للكورتيزول والبرولاكتين.

4 - الوسائط العصبية الأخرى:

أ - النور أدرينالين:

- ♦ تتمثل عدم الحساسية لجهاز الألفا أدرينالين المركزي، الذي يشكل النور أدرينالين وسيطاً عصبياً فيه، بانخفاض استجابة هرمون النمو GH للكولونيدين (شاد صناعي).

ب - السيروتونين:

- ♦ تمثل عدم الحساسية لجهاز السيروتونين بانخفاض استجابة البرولاكتين لطلانع وشادات السيروتونين.
- ♦ وقد وجدت هذه الشذوذات في حالات الاكتئاب داخلي المنشأ، وتشارك وجودها اضطرابات غدية صماوية بدئية في القهم العصبي AM.

ج - العلاقة بين اضطرابات الغدد الصم واضطرابات السلوك الغذائي والنفسي الإدراكي (الحسي):

1 - السلوك الغذائي :

- ♦ يمكن أن تنتج اضطرابات السلوك الغذائي، المشاهدة في القهم العصبي AM، عن اضطرابات الغدد الصم: كفرط إفراز CHRH، واضطراب إفراز بيتا إندورفين.
- ♦ على العكس من ذلك، يلعب انخفاض إفراز الليبتين وزيادة إفراز الببتيد العصبي ٧ (وهما عاملان، مولد للقهم ومعرض للشهية، على التوالي) دوراً واقعياً بشكل أساسي، ويمكن تصحيح التركيز البلازمي لليبتين، في طور إعادة التأهيل الغذائي و بالتالي تصحيح القهم والنحافة.

2 - الاضطرابات النفسية الإدراكية:

- ♦ يعتقد أن فرط إفراز CHRH يؤدي إلى فرط النشاط المرافق للحالة المرضية. يستر الفازوبرسين اكتساب الذاكرة، بينما يعيق الأوسيتوسين استخدام الذاكرة.
- ♦ وبالتالي فقد افترض أن ارتباط فرط إفراز الفازوبرسين ونقص إفراز الأوسيتوسين، في القهم العصبي AM، يسهل بقاء النتائج السيئة للتغذية.
- ♦ يدفع فرط إنتاج الببتيدات الأفيونية إلى ترافق القهم العصبي AM مع الإدمان على الكحول والأفيون، وهذا يدعم فرضية "الإدمان السلوكي".
- ♦ في الحقيقة، توجد علاقة بين ارتفاع التركيز البلازمي لـ β -endorphine والأعراض الموصوفة من قبل المصابين بالقهم في بداية الحالة المرضية (شعور بالنشوة، اضطرابات صورة الجسم، فرط الحس، اضطراب مفهوم الزمن) والملاحظة أيضاً في حالات الإدمان على الكحول والعقاقير المخدرة.

٧ - تطور المرض:

أ - التطور العام وعوامل الإنذار:

- ♦ تلاحظ استعادة الوزن المرضية في 50-70% من الحالات وسطياً، وعودة الدورات الطمئية في 50-70% من الحالات دون أن تكون هناك علاقة مع عودة الوزن الفيزيولوجي، وعودة التصرفات الغذائية إلى الحالة الطبيعية في 30-70% من الحالات.
- ♦ شوهدت أعراض اكتئابية وسواسية مستمرة في 50-80% من الحالات.
- ♦ يعتبر التكيف الاجتماعي مُرضياً في 20-70% من الحالات، ولكن لوحظ الإزمان المرضي (استمرار الاضطرابات بعد 5 سنوات) في 20% من الحالات.
- ♦ بالعودة إلى معطيات الأدب الطبي، نعتبر العوامل التالية عوامل إنذار إيجابية:

1. بداية الأعراض في عمر مبكر.
2. العناية المبكرة والمطولة.
3. الشخصية من النمط الهستيري.
4. عدم حدوث النزاع بين الطفل والأبوين.
5. الحالة الاجتماعية الجيدة.

♦ أما عوامل الإنذار السيئ فهي:

1. التصرف الشره للطعام.
2. تناول المفرغات أو المسهلات بالمشاركة.
3. النحافة.

ب - الاختلاطات الطبية:

- ♦ إن المشكلات الصحية غير نوعية وهي مرتبطة بسوء التغذية: الضعف، انخفاض الحرارة، انخفاض السكر، التجفاف، الضعف القلبي، اللانظمية القلبية، الوذمة، اعتلالات الكلية المترافقة بنقص البوتاسيوم، التكرز، الزوف، فقر الدم، تسوس الأسنان، وهن واصفرار الجلد، ازرقاق الأطراف.
- ♦ وهذه الأعراض الثلاثة الأخيرة يمكن أن تعطي الفتاة منظراً شائخاً بشكل مبكر.

- ♦ وقد أُشير إلى النسبة المرتفعة لحدوث تخلخل العظام الناتج عن عوامل متعددة (نقص غذائي، قصور الأقناد، فرط الكورتيزولية) الذي قد يسبب كسوراً مرضية. كما يمكن أن يتناقص الطول النهائي.

ج - الوفاة:

- ♦ تتراوح بحسب الدراسات تتراوح من 0 ← 22%، يزداد خطر الوفاة بشكل عام ستة أضعاف عن الناس العاديين، وهذا ناتج، في المقام الأول، عن المشكلات الصحية (ثلاثة أرباع الوفيات)، وفي المرتبة الثانية عن الانتحار (ربع الوفيات). ولكن يبدو، مع ذلك، انخفاض نسبة الوفيات (4.5% في الدراسات الأخيرة) بفضل تحسن العناية بالمرضى على مستوى سوء التغذية والاضطرابات النفسية.

VI - مبادئ المعالجة:

- ♦ إن معالجة AM غير سهلة، وحتى الآن لم توضع قوانين وخطوات ثابتة للمعالجة. وهي تقتضي وضع تقييم سريري دقيق للمرافقة في البداية وبالحدوث مع المصابة وعائلتها، حتى تتمكن من وضع خطة علاجية مخصصة للحالة وقابلة للتعديل بحسب التقييم و التطور.
- ♦ وهذا تتمكن من وضع ترتيب للأهداف العلاجية، بحسب أسبقيتها، مع ترتيب التقنيات المستعملة للحصول على أفضل فعالية.
- ♦ يمكن اللجوء إلى نقل المريضة للمشفى، قبل كل شيء، بسبب الاضطرابات الجسدية، واضطراب المزاج وأفكار الانتحار، وغياب دعم العائلة للمريض، وعدم نجاعة المعالجة الفيزيائية خارج المشفى.
- ♦ يجب أن يكون نقل المريض إلى المشفى بداية لنشوء تعاون علاجي بين المختصين، الأمر الذي يسهل إجراء عمليات المعالجة النفسية للمريضة أو العائلة، وعلاوة على ذلك إعادة الوزن إلى الحالة الطبيعية وإعادة التعليم الغذائي للطفلة.
- ♦ حيث يجب وضع خطة علاجية جسدية ونفسية. ويجب ألا تنقل المريضة للمشفى إلا بناء على موافقة مسبقة من الأهل، باستثناء وجود حالة فيزيولوجية طارئة للمريضة.
- ♦ إن العزل ليس طريقة للعلاج ولكنه بكل بساطة يهدف "إلى انتشال" الطفلة من جو التفاعلات النفسية العائلية المرضية.

يقدم الجدول 2-7 التقنيات العلاجية المستخدمة.

حدول 2-7: التقنيات العلاجية

التقنية	ملاحظات
معالجة غذائية	يجب تجنب الإكراه وعوامل الشره للطعام الهدف الوسطي: كسب وزن 1-2 كغ / أسبوع. استخدام التقنيات السلوكية: منحني الوزن - التشجيع الإيجابي - إزالة التحسس الاجتماعي.
معالجة إدراكية سلوكية	<ul style="list-style-type: none"> • تركز على التصرفات القهمية والاندماج الاجتماعي والثقة بالنفس وتقدير النفس. • استخدام استراتيجيات متعددة: إعادة التأهيل réattribution، مسألة الثقة، الجدوى (موازنة فوائد وسينات خيار ما). labeling (التركيز أو تعليم مسألة الانحراف السلوكي). • البحث عن خيارات جديدة: تغيير موقف الطفل إلى موقف أكثر إيجابية، زيادة الثقة بالنفس.
المنهجية الجسمية	الأهداف: منع فرط النشاط الجسماني، تحسين فهم الذات. التقنيات المختلفة: التهدئة، التدليك، استعمال المرايا والكاميرا.
المعالجة العائلية	تهدف إلى تسهيل استقلالية الطفل وتبادل العاطفي في حضن عائلته.
المعالجة في مجموعات	مجموعات للحوار والإبداع، self-help groups مجموعات تنفذ ذاتها بذاتها. الجمع بين المصابين بالأمراض المختلفة.
	احترام و الانتباه إلى مضادات الاستطباب والاهتمام بها: النخافة أو الرفض الشديد للعلاج، فشل المعالجات السابقة، غياب الاستقلالية، الانعزال من المجتمع. من الصعب إثبات فعالية المعالجة.
	تسهل مجموعات الآباء فهم الأطفال ودعمهم ضمن المشروع العلاجي وسؤالهم ومقدراتهم على قبول حل مشكلاتهم.
المعالجة الدوائية	سيبروهيتيدين (فاتحات الشهية). مضادات الاكتئاب (في حال الاكتئاب). المهدئات العصبية (ينقص فرط النشاط الغيزياني و يزيد الوزن). حالات القلق (فعال في معالجة القلق و القلق الاجتماعي). المضادات الأفيونية (ينقص الإقياءات المحرصة).
التحليل النفسي	صعوبة إقامة علاقة ثنائية مع المصابة بالقهم، بهدف استمرار مراقبتها. أهمية إدخال وسائل مختلفة في العلاقة (كسب الوزن، طبيب مختص) بهدف إنشاء مشروع علاجي ناجح.

خاتمة

- ♦ إن معالجة القهم العصبي AM طويلة وصعبة وتتطلب دائماً تدخل العديد من الأخصائيين: أطباء غدد الصم، أطباء نفسيين، حيث قد يطلب منهم أن يتدخلوا في لحظة أو أخرى.
- ♦ علاوة على أن كل أخصائي مسؤول عن عمله في مجاله الخاص، من الواجب أن يتشابه عمله مع عمل الأخصائيين الآخرين ضمن مشروع علاجي واحد. مهما كانت الطريقة العلاجية، داخل المستشفى أو خارجه، من الضروري توحيد شروط العمل الجماعي.

ملحق 1-7:

الاختصارات:

ACTH : corticotrophine hypophysaire الموجه النخامي لقشر الكظر

AM : Anorexie mentale القهم العصبي

CBG : Protéine circulante vectrice du cortisol

البروتين الجائل في الدوران الرابط للكورتيزول

CHRH : hormone hypothalamique de libération de

الهرمون الوطائي المطلق لـ ACTH

GH : Hormone de croissance هرمون النمو

GHRH : Hormone hypothalamique de libération de GH

الهرمون الوطائي المطلق لهرمون النمو

IGF-I : Facteur de croissance in sulnominétique-I -I عامل النمو للإنسولين

LCR : Liquide céphalo-rachidien السائل النخاعي الشوكي

LHRH : hormone hypothalamique de libération de LH et FSH

الهرمون النخامي المطلق لـ FSH et LH

T3 : trilodothyronine

T4 : thyroxine

TRH : hormone hypothalamique de libération de la TSH

المهرمون الوطائي المطلق لـ TSH

TSH : thyro stimuline hypothalamique الهرمون النخامي المحرض للدرق

معالجة تناذر تورنر

- يعتبر تناذر Turner مسؤولاً عن اضطرابات النمط الشكلي أو الجسدي، التي يمكن تصحيحها في أغلب الحالات بشكل كامل أو جزئي، بالمعالجة العرضية.
- إن قصر القامة هو أحد الشكاوى الرئيسية للمريضات، وتأتي المعالجة بهرمون النمو في المقام الأول.
- قد توافرت المعطيات عن الطول النهائي بعد التجارب العلاجية التي دامت حوالي 10 سنوات.
- يتطلب سوء تشكل الأضلاع حصول تحريض البلوغ ثم معاوضة أستروجينية بروجسترونية.

I - المعالجة بهرمون النمو:

أ - الطول النهائي العفوي:

- يشكل قصر القامة ظاهرة مميزة للمصابات بتناذر تورنر. تورد الدراسات الفرنسية أن الطول النهائي العفوي يتراوح بين 141 و 142.5 cm وسطياً أي $DS - 3$ انحراف معياري (déviati on standard) بالمقارنة مع السكان العاديين.
- يؤثر طول الأبوين بشكل هام في تغير الطول، كذلك الأمر بالنسبة للمكونات العرقية.
- لم تكتشف البنية الدقيقة للشذوذ الصبغي بشكل كامل في الدراسات المختلفة، ولكن يتم إعادة النظر في هذه المعطيات بسبب التوضع الصبغي للمورثة SHOX، المتورطة بشدة في تأخر الطول المشاهد في تناذر Turner.

- ♦ لقد أثبت العديد من الدراسات أن هرمون النمو يسرع النمو في تناذر Turner، ولكن نذكر دائماً بأن الهدف الأساسي للمعالجة هو زيادة الطول النهائي.

ب - الطول النهائي بعد استخدام هرمون النمو:

- ♦ أظهرت المعطيات الأولية لمريضات عولجن بشكل متأخر وبجرعات ضعيفة من هرمون النمو غالباً (0.5-0.9 وحدة دولية /كغ/أسبوع)، نتائج إيجابية لكنها مختلفة ومتواضعة:

1. في أغلب الدراسات، كان ربح الطول النهائي أقل من 5 cm، وكانت الأطوال النهائية الوسطية أقل من 2 DS.-

2. في إحدى الدراسات النادرة التي تمت على مجموعة من المريضات المعالجات ومجموعة من المريضات اللواتي رفضن العلاج، لم يُبرهن قطعياً على حدوث أي تغيير على الطول النهائي.

- ♦ وقد برهنت بعض الدراسات على التأثير الإيجابي لطول الوالدين على الطول النهائي بصورة ثابتة، بينما كان للعناصر الأخرى للإنذار كالعمر أو العمر العظمي في بداية المعالجة أو جرعة هرمون النمو أو فترة المعالجة أو عمر المعالجة بالأسروجينات، تأثيرات مختلفة في الدراسات المختلفة.

- ♦ يهدف العديد من الدراسات إلى تحسين المعالجة بهرمون النمو لتشمل تناذر تورنر، وتعتمد استعادة الطول المخروضة بهرمون النمو على الجرعة المستعملة، و غالباً ما يلي زيادة سرعة النمو تناقص في هذه السرعة بآلية غير معروفة حتى الآن.

- ♦ قد اقترح من أجل تعويض ذلك: بدء المعالجة بشكل مبكر أكثر أو استخدام جرعات من هرمون النمو أعلى في بداية المعالجة أو الزيادة التدريجية للجرعة أو إضافة الستيروئيدات الجنسية إلى العلاج.

- ♦ إن تحليل هذه الخيارات العلاجية المختلفة صعب لضرورة انتظار الطول النهائي من أجل تقييم الفعالية، حيث إن التأثيرات أثناء المعالجة قد تكون خادعة.

- ♦ تهدف إحدى الدراسات إلى الحفاظ على سرعة نمو مرتفعة بالزيادة التدريجية لجرعة هرمون النمو حتى تصل إلى جرعة أعظمية 2.1 uI/kg/semaine. لقد توبعت المريضات حتى بلغن طولهن النهائي، الذي قورن مع مجموعة شاهدة مراقبة تلقت جرعة ثابتة بمقدار 0.9 uI/kg/semaine، في المجموعة التي تلقت جرعات مرتفعة

من هرمون النمو، بلغت 83% من المريضات طولاً يزيد عن 152 cm (DS -2)، مقابل 29% من مريضات مجموعة الشاهدة. ومع ذلك، لم يتم الحصول على هذه النتائج إلا بعد المعالجة التعويضية المتأخرة من الأستروجين (15 سنة وسطياً في هذه الدراسة).

II - المعالجة بالستيروئيدات الجنسية:

- ♦ إن المعالجة بالأستروجينات ضرورية عند معظم المريضات المصابات بتناذر تورنر. رغم أن 10-20% منهن يحدث لديهن تطور عفوي للبلوغ، فإن للقليل منهن وظيفة مبيضية كافية للوصول إلى نضج كامل في نهاية البلوغ. ومع ذلك فإن العمر المثالي لإدخال الأستروجين في المعالجة ما يزال قيد النقاش.
- ♦ يبرر إعطاء الأستروجينات المتأخر بسبب تحريض هذه المعالجة للنضج العظمي، حتى بالجرعات الضعيفة. في الحقيقة تتماثل جميع الدراسات في الإشارة إلى أن الإدخال المبكر للأستروجينات يؤثر على الطول بشكل سيء.
- ♦ بينما أظهرت المريضات اللواتي عولجن بالأستروجين بشكل متأخر أكثر، نتائج أفضل بالنسبة للطول النهائي.
- ♦ نحن نعتبر أنه لا يجوز إدخال الأستروجينات في المعالجة قبل عمر 13 سنة لدى المريضات اللواتي يعالجن بهرمون النمو.

أ - التصرف العملي:

- ♦ يجب التدخل لتحريض البلوغ في حالة سوء تصنع الأبقاد، يفضل استخدام 17-β Estradiol بالطريق الفموي أو تحت الجلد. حيث تعطى جرعة يديئة قليلة وتزداد الجرعة بالتدريج حتى الوصول إلى الجرعة التعويضية،
- ♦ نبيه إلى إعطاء جرعات خفيفة من الأستروجين حتى تتمكن من التحريض التدريجي للبلوغ.
- ♦ يُبدأ بالمعالجة الأستروجينية البروجسترونية الدورية بعد نهاية النمو، أو بعد مرور سنتين على المعالجة الأستروجينية المستمرة.
- ♦ تبدأ الدورات الطمثية منذ الإعطاء الأول للأستروجين و البروجسترون.

- ♦ يبدأ غمو الأنداء بعد سنتين أو ثلاث سنوات، غالباً ما يكون لدى المريضات اللواتي يعانين من تشوهات صدرية ملحوظة نقص في تنسج الأنداء، وهو يمكن تصحيحه بالجراحة التجميلية.
- ♦ إن تأثير الأستروجين على تشكل المهبل والفرج وغمو الرحم مرضٍ عادة.

ب - التنسيل بالمساعدة الطبية: Procréationméicalement assistée

- ♦ إن الحمل العفوي نادر جداً في تناذر تورنر، وغالباً ما يترافق بتشوهات وشذوذات وراثية. يجري ما يسمى بالتنسيل بالمساعدة الطبية، حيث تؤخذ خلية بيضية، ويتم إنجاز ذلك في المراكز المختصة، وإن نسبة حدوث تطور حمل هي 30-50%. وهذه النسبة أقل من النسبة المشاهدة في قصور الأقنات الناتج عن الأسباب الأخرى، بسبب شذوذات رحمة أو متعلقة بباطن الرحم.

III - استقصاء و معالجة الاعتلالات الغدية المناعية الأخرى:

- ♦ أصبح من المعروف تواتر إصابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية في تناذر تورنر.
- ♦ تزداد الأجسام المناعية المضادة للدرق مع العمر و تزداد مع زيادة الإيجابية خطورة الإصابة الدرقية.
- ♦ يستطب استقصاء الأجسام المناعية الدرقية كل 2-3 سنوات خلال فترة البلوغ.
- ♦ سجلت بعض الإصابات بالداء السكري في تناذر تورنر، لكن لم تعط أي من الدراسات نسبة دقيقة لتواتر الداء السكري في تناذر تورنر.
- ♦ ليس للمعالجة بهرمون النمو أي عامل مولد للداء السكري في تناذر تورنر.

IV - مظاهر أخرى للعناية والمعالجة:

- ♦ تبرر النسبة المرتفعة لحدوث التهاب الأذن الوسطى الاستقصاء والمعالجة أثناء الطفولة، لمنع حدوث ضعف السمع الشائع عند الراشدين،
- ♦ كما تفرض النسبة المرتفعة للجنف (التواء العمود الفقري) إجراء فحص سريري موجّه.

- ♦ يجب استقصاء التشوهات القلبية الوعائية والكلى ومعالجتها، وخاصة الأهر والصمام ثنائي الشرف.
- ♦ ترتفع الأمراض القلبية الوعائية في تناذر تورنر، و ترتبط مع الاضطرابات الشحمية وزيادة الكتلة الدهنية والنسبة المرتفعة لفرط التوتر الشرياني.
- ♦ تقترح بعض المعطيات الحديثة أن هناك تزايداً لخطر سرطان القولون في تناذر تورنر، بينما تحدث أمراض الجهاز الهضمي الالتهابية بشكل روتيني. يجب منع حدوث ورم الأرومات المنسلية باستئصال الماسل لدى المريضة التي تملك مادة صبغية مشتقة من الصبغي ٢.

أمراض الدرق والنمو والبلوغ

I - النمو قبل الولادة - فيزيولوجية الدرق الجنينية:

- دعت ولادة أطفال، مصابين بقصور الدرق، بوزن وطول طبيعيين إلى التفكير بأن دور الفيزيولوجيا الدرقية في الرحم هو دور ضعيف. ومع ذلك، أثبتت الدراسات الحالية لقصور الدرق التام الجنيني - الأمومي أو المقاومة التامة للهرمونات الدرقية أن الغدة الدرقية تؤثر بشكل حاسم على النسيج الجنينية المختلفة، لاسيما الهيكل العظمي و الجهاز العصبي.
- إن الحالتين السابقتين هما الوحيدتان اللتان يحدث فيهما القصور الكامل، لأنه لا يتم تعويض النقص الجنيني بالهرمونات الدرقية الأمومية.

أ - فكرة جنينية وفيزيولوجية:

- تبدأ الغدة الدرقية بالتطور حوالي اليوم 24 من الحمل. اعتباراً من الجيب البلعومي البدني حيث تتشكل ثخانة في باطن الأدمة (الوريقة) المتوسطة، تشكل هذه الثخانة رتجاً أوردباً (أنبوب مسدود في إحدى نهايته) diverticule درقياً ينفرز في الوريقة المتوسطة السفلية. يبقى الرتج مرتبطاً بقاعدة اللسان بواسطة القناة الدرقية اللسانية التي تنفتح على مستوى الثقب الأعوري المستقبلي.
- ينمو الرتج بسرعة ويشكل الفصين الجانبيين، يصل الجسم الدرقى إلى موقعه النهائي حوالي الأسبوع السابع.
- تتألف الغدة في البداية من كتلة مضغوطة من خلايا باطن الأدمة التي تتحول بعد ذلك إلى طبقات خلوية يطرأ عليها التفاف لتشكل في مركزها اللمعة الافتراضية التي ستتحول مستقبلاً إلى الغروان colloïde (مكان الإفراز الدرقى).

- ♦ تبدأ الوظيفة الدرقية بين الأسبوع 8-10. وقد تم اكتشاف محرض الدرق النخامي TSH والتيروكسين T4 منذ الأسبوع 11. يرتفع TSH الجنيني في الأسبوع 12.
- ♦ لا يبدأ التلقيح الراجع السليبي الوطائي - النخامي بالعمل إلا في نهاية الحمل عند زيادة Triliodothyronine (T3).
- ♦ يرتفع شكلا التيروكسين (الحُر والكلبي) تدريجياً، ونعتبر أنهما يصلان مستوى تركيزهما عند الأم حوالي الأسبوع 36، يستمر ارتفاع T4 أثناء الثلث الثالث من الحمل حيث يتجاوز القيمة الوسطية للبالغين، ويميل تركيز T4 الحُر ليصل إلى مستوياته العظمى.
- ♦ لا يرتفع تركيز T3 إلا في نهاية الحمل و تفسر هذه القيم المنخفضة لـ T3 بالاستقلاب الخاص للهرمونات الدرقية حيث يسود سيطرة تحول T4 إلى T3 غير الفعال.
- ♦ تُسبق التغيرات التي تطرأ على الوظيفة الدرقية بعد الولادة بارتفاع مستويات الكورتيزول.
- ♦ تزداد عملية نزع (اليود) من النمط I، مما يزيد تحول T4 إلى T3 الذي يقفز تركيزه من 0.15 ng/ml (في الأسبوع 30) إلى 0.5 ng/ml (في نهاية الحمل).

ب - قصور الدرق أو فرط نشاط الدرق لدى حديث الولادة:

1 - النمو الجسدي:

- ♦ في معظم الحالات يجري النمو الجسدي في المرحلة الجنينية دون مشكلات وتكون معايير الولادة طبيعية تماماً.
- ♦ دراسة مؤلفة من 232 طفل تمت متابعتهم (173 فتاة و 50 فتى)، كانت الفترة الوسطية للحمل 40.05 أسبوعاً، ولم تلاحظ فترة حمل تقل عن 36 أسبوع إلا في 4% من الحالات.
- ♦ حتى هؤلاء الأطفال لا يبدو أنهم سيعانون من عدم النضج: لم نلاحظ، بتطبيق معايير Melean و usher على الأطفال المولودين في نهاية الأسبوع الأربعين من الحمل، إلا وجود 3 مرضى يعانون من نقص الوزن بمقدار 2-DS (1.5%)، وكان لدينا أيضاً من الأطفال الذين عانوا من تأخر نمو داخل الرحم (8 أطفال، أي ما يعادل 4%).

- ♦ هؤلاء الثمانية لم تنتج إصابتهم عن سبب وحيد بعينه، إنما لمجموعة من الأسباب (5 حالات درق هاجر، حالتا لا تدرقن، وحالة كانت فيها الغدة الدرقية في مكافئ). لا تؤدي هذه الأسباب، على الرغم من شدتها المختلفة الأهمية، إلى اختلاف موعد الولادة. وقد وجدت هذه المعطيات في دراسات واسعة ومتعددة.
- ♦ في حالة فرط نشاط الدرق الذي يبدأ بعد الولادة، يتأثر النمو الوزني في 70% من الحالات: حيث يقل الوزن عن 50%، ولكن دون حدوث ضمور خلوي.

2 - النضج العظمي:

- ♦ إن إحدى ميزات النمو الجنيني، في حالات قصور الدرق، هي التفارق الواضح بين النمو الطبيعي والنضج العظمي الذي يكون متأخراً في حالة القصور للدرق التام، أو المقاومة التامة للهرمونات الدرقية.
- ♦ إن طرائق قياس النضج العظمي للطفل حديث الولادة متنوعة، ومع ذلك فإن أكثرها استعمالاً:

 1. قياس سطح نقاط التعظم في الركبة، ويساوي $[(D \times d) + 4] \pi$ ، وقد ثبت وجود علاقة كبيرة بين السطح ومدة الحمل. في حالة الإصابة الدرقية يتناسب السطح بشكل مباشر مع تركيز الهرمونات الدرقية: تقيس هذه الطريقة خطورة الإنذار للأطفال المعالجين لنهاية الشهر الأول.
 2. تقدير طول وشكل نقاط التعظم الخمسة: عظم العقب، astrogale، العظم المكعب cubolde، النقاط الفخذية والظنبوية السفلية. استخدمت هذه الطريقة، (التي نشرها Sénécals في عام 1977)، بشكل أقل في قصور الدرق الولادي.

- ♦ إذا قبلنا بالمسلمة التي تقول إن النضج العظمي يرتبط بشكل دقيق بالإنذار العقلي، سيبدو لنا أن قياس السطح يشكل مقياساً أكثر موثوقية: حيث إنه يقي متوافقاً لفترة طويلة مع هذا التطور العقلي.
- ♦ إن تأخر النضج العظمي ليس التأثير الوحيد للهرمونات الدرقية، التي تؤدي أيضاً إلى تأخر التشكل العظمي مثل: (سوء التصنع المشاشي العظمي).
- ♦ يتأثر شكل بعض العظام (الفقرات القطنية)، ونستطيع أن نثبت وجود بني عظمية خاصة، كالعظام الدرزية في القحف.

- ♦ إن انخفاض مستوى الهرمونات الدرقية، في حالات قصور الدرق الأشد، الذي قدّره Vulsma بأقل 25-50% من الطبيعي في لحظة ما والذي تؤكد فقط هرمونات الأم، كافٍ ليؤدي إلى اضطراب الاستقلاب العظمي لدى الأجنة المصابين بقصور الدرق.
- ♦ إن القيم الهرمونية المنخفضة جداً، لدى الأم والطفل، تؤثر التأخر، علاوة على العظام، في الجهاز العصبي المركزي والقلبي الدوراني والرنوي.
- ♦ في حالة فرط نشاط الدرق حول الولادي، ينتج تطور معاكس يتعلق بتقدم النضج العظمي. وقد يشكل نقص محيط الجمجمة العلامة الأولى لتضيق الجمجمة الذي يحصل فيما بعد.

II - النمو بعد الولادة:

أ - تأثير الهرمونات الدرقية على النمو:

- ♦ تبدو الصلة الوثيقة بين هرمون النمو GH والوظيفة الموجهة للدرق TSH بعامل النسخ المشترك pit-one الذي يتدخل على مستوى النخامي، ولا غنى عنه في عملية الاصطناع الهرموني لـ GH و TSH و PRL (البرولاكتين). تمارس الهرمونات الدرقية تأثيراً مزدوجاً على النمو:

 1. على المستوى المهادي - النخامي: حيث تدخل الهرمونات الدرقية في الآلية المعقدة جداً لتنظيم إفراز هرمون النمو.
 2. على المستوى المحيطي، على الأقل تجريبياً، مما يؤدي إلى إنتاج عامل النمو المحب للإنسولين I-IGF (بروتيناته الناقلة).

- ♦ إن نقص الهرمون الدرقي يؤدي إلى نقص واضح في النمو يتناسب مع شدة قصور الدرق على المستوى السريري والحيوي، ويرز ذلك بالتأثير على مستوى إفراز هرمون النمو.
- ♦ عند الفأر، يؤثر قصور الدرق مباشرة في النخامي على محفز promoteur مورثة هرمون النمو، مما يؤدي إلى تفاعل شلالي: إنقاص نسخ مورثة هرمون النمو GH وإنتاج ARN الرسول وبالتالي تقليل اصطناع وإفراز هرمون النمو GH.

- ♦ عند الإنسان، يكون التأثير أقل على محفز مورثة هرمون النمو GH، وبالتالي يحتفظ المصابون بقصور الدرق بقدرة على الإفراز، وذلك ناتج عن تأثير على المستوى المهادي، حيث يتناقص إفراز GH لدى المصابين بقصور الدرق مقارنة مع الشاهد، لدى إجراء الاختبار بتأثير (GHRH) الهرمون المطلق لهرمون النمو، ولكن لا يحدث ذلك عند التحريض باستخدام GHRP-6 (مماثل لـ GHRH وضاد للسوماتوستاتين)، مما يدعو إلى التفكير بأن قصور الدرق يزيد مقوية السوماتوستاتين الوطني ويخفض إنتاج هرمون النمو GH.
- ♦ يمكن إثبات التأثير المحيطي، حيث يمكن أن يؤثر التيروكسين على إنتاج IGF-I ويساهم في توازن البروتينات الناقلة له (نسبة IGFBP-2 إلى IGFBP-3) بشكل مستقل عن هرمون النمو GH.
- ♦ ينخفض إنتاج IGF-I محيطياً لدى الطفل أيضاً، ولكن الصعوبة تكمن في ربط الانخفاض بالتأثير المباشر للتيروكسين أو بالتأثير التالي لنقص هرمون النمو GH.
- ♦ تؤدي زيادة التراكمات البلازمية الكبيرة لهرمون الدرق إلى تخفيض إفراز GH (وهذا ما يثير بعض التناقض) بنفس آلية زيادة مقوية السوماتوستاتين الوطني.

ب - فيزيولوجية الهرمونات الدرقية على العظم:

- ♦ يمارس الهرمون الدرقي تأثيراً مضاعفاً على العظام: حيث يؤثر بشكل غير مباشر بتواسط هرمون النمو الذي يبدئ نضج الغضروف بتضاعف الخلايا الغضروفية، وأيضاً يؤثر بشكل غير مباشر على IGF-I الذي ينشط تضاعف غضاريف الاتصال. للهرمونات الدرقية أيضاً تأثير مباشر على نمو العظام بتأثيرها على نضج الخلايا الغضروفية.
- ♦ وقد أثبت ذلك بالدراسات التي أنجزت على متلازمات مقاومة الهرمون الدرقي الناتجة عن طفرات في مورثات TR ألفا وبيتا، التي تعطي فكرة عن تأثير T3 على العظام حيث تؤدي هذه الطفرات إلى انخفاض الفعالية لدى الإنسان. نستطيع أن نشبث تجريبياً التأثير المباشر لـ Triiodothyronine، لدى الحيوانات، بالكشف عن وجود مستقبلات نوعية لـ T3 في منطقة النمو العظمي الفعال.
- ♦ يمكن إثبات وجود هذه المستقبلات بوضوح في غضروف النمو، حيث يؤدي تأثير الهرمون إلى تمايز الخلايا الغضروفية البدئية إلى خلايا ناضجة غضروفية، إن فعالية

مستقبل T3 مسيطرة داخل الخلايا المولدة للخلايا الغضروفية، وتتناقص هذه الفعالية في الخلايا الناضجة، وهي غير موجودة تقريباً في منطقة التكلس المؤقت للغضروف المفرط النمو (منطقة التضخيم).

♦ يوجد العديد من المستقبلات الهرمونية التي في طرفي العظم الاسفنجي حيث تقوم بانيات العظم Osteoblastes بغزو الغضروف من أجل رصف النهايتين العظمتين و تكلسهما، و لا ينطبق ذلك على كاسرات العظم Osteoclastes الموجودة في نفس المنطقة.

♦ في الحقيقة، يحرّض T3 بشكل طفيف الفعالية الكاسرة للعظام عن طريق التأثير المباشر، و تعزز هذه الفعالية البانيات العظمية التي تنشط الامتصاص العظمي.

♦ يبدو أن مستقبلات TRα و TRβ تتوزعان بشكل مختلف، فمستقبلات TRα قليلة الانتشار، وتوجد فقط في مناطق إعادة التشكيل remodelage، بينما تنتشر مستقبلات TRβ في بانيات العظام والخلايا العظمية في منطقة إعادة التشكيل، ويمكن أن توجد بنسبة أقل في كاسرات العظام، ويبدو تأثير مستقبلات TRβ ضرورياً لحصول النمو الطبيعي.

III - قصور نشاط الدرق:

أ - النمو المباشر المستقصى بعد الولادة عند الأطفال المصابين:

- ♦ يتباطأ النمو بعد الولادة مباشرة في حالات قصور الدرق الخلقي، وتجلت هذه الظاهرة بوضوح تام بعد المراقبة التي أجريت على الأطفال بعد شهر من الولادة.
- ♦ كانت سرعة النمو متناسبة بشكل مباشر مع قيم التيروكسين الجائلة في الدوران.
- ♦ يراقب الأطفال الآن أبكر، حوالي اليوم العاشر بعد ولادتهم. حيث تظهر الإصابة فقط لدى الأطفال الذين يعانون من قصور درقي شديد، ولكن من الصعب أيضاً إثبات ذلك بسبب عدم التأكد من طول الأطفال بعد الولادة.

ب - النمو التالي للولادة لدى الأطفال المصابين الذين لم يشملهم الاستقصاء :

- ♦ النمو هو الوسيلة الوحيدة لتقييم الأطفال المصابين بالقصور الدرقي و التأكد من الفعالية العلاجية و مقارنتها مع نتائج التطور الروحي الحركي.

♦ من المناسب أن نميز بوضوح حالتين اثنتين:

1. قصور الدرق الذي تم التعرف عليه في عمر الرضاعة: تفيد المعطيات الأولية أن الطول في هذه الحالات يصل إلى 80% من الطول الطبيعي، والنتيجة أطفال قصار القامة أو حوالى (DS -3 → -2) انحراف معياري.
2. قصور الدرق الذي لم يكتشف إلا في نهاية السنوات العشر الأولى، أو في عمر البلوغ. والإنذار في هذه الحالة أيضاً غير جيد.

1- نمو الأطفال الذين شخصت لديهم الإصابة وعولجوا باكراً:

- ♦ إن الدراسات و المشاهدات الحديثة التي تمكن مقارنة نمو الأطفال الذين تم تعرف الإصابة لديهم مع الأطفال الآخرين مثيرة للاهتمام جداً.
- ♦ توجد دراسة أجراها chiesa ومجموعته على 5 مجموعات من الأطفال، مصنفة بحسب تاريخ بدء المعالجة لديهم، وجميع الأطفال يقل عمرهم عن سنتين. بالنسبة للأطفال الذين عولجوا في عمر 6 أشهر وكان لديهم تأخر في الطول يزيد أو يساوي DS -3، فإن تأخرهم بقي مرتفعاً عن DS -1 بعد 5 سنوات من المعالجة، بالمقابل كان للأطفال، الذين عولجوا أبكر، طول متوسط.
- ♦ أما بالنسبة للعمر العظمي، الذي كان متأخراً في كل المجموعات المدروسة (بشكل يتناسب مع شدة القصور الدرقي) و المتفاقم بسبب تأخر المعالجة، فإن هذا العمر العظمي لم يعد متأخراً بشكل كبير بعد 5 سنوات من المعالجة.
- ♦ في مجموعة مؤلفة من 35 طفلاً، قام بدراستها Siragusa ومجموعته، بعد أن تم التعرف على إصابتهم بالقصور الدرقي في عمر السنة الأولى، كان تأخر الطول البدني أكثر وضوحاً لدى الفتيان، و كانت سرعة استعادة الطول أبطأ مقارنة مع الفتيات.
- ♦ درس Casado de Frias ومجموعته، سلسلة مؤلفة من 25 مريضاً عولجوا بين عمر شهرين و4.15 سنة بجرعات تيروكسين معادلة لتلك المستعملة لدى الأطفال الذين درسهم الاستقصاء. وقد عرفت النتيجة النهائية في 19 حالة: كان الطول النهائي طبيعياً، وحتى زائداً عن الطول الهدف لدى 16 مريضاً منهم.

- ♦ في هذه السلسلة يسترد العمر العظمي، الذي كان متأخراً في البداية (1.61DS-) بعد 3 سنوات من المعالجة، ويزيد وسطياً على عمر الطفل الزمني بعد 12 سنة من المعالجة (1.43 DS +).
- ♦ إذاً يوجد فرق معين بين العمر العظمي والطول، فعلى الرغم من التقدم النسبي للعمر العظمي، فإن الطول النهائي يزيد وسطياً على الطول الهدف.
- ♦ في بعض الحالات، يمكن أن يكون التقدم في العمر العظمي مسؤولاً عن إنقاص الطول مقارنةً مع الطول الوراثي.
- ♦ يشير Pierson إلى أن حدوث الاسترداد rattrapage يتعلق بشكل مباشر بالعمر الذي بدأ فيه العلاج، حيث يستمر العلاج على الأقل سنتين، في حال البدء قبل عمر 3 سنوات، و3 سنوات إذا بدأ بعد ذلك.

2- نمو الأطفال الذين شخصت الإصابة لديهم وعولجوا بشكل متاخر:

- ♦ يبقى السبب الأكثر شيوعاً، لاستشارة الطبيب المختص هو تأخر نمو لدى الأطفال الذين يعانون من إصابات خلقية (اضطرابات في اصطناع الهرمونات الدرقية، هجرة الدرق، الخ).
- ♦ يضاف إلى هذه الأسباب التهاب الغدة الدرقية المزمن الذي يكتشف عادةً في عمر البلوغ تقريباً.
- ♦ إن ترافق تأخر الطول مع سمّة ومشكلات دراسية بدرجات مختلفة يوجه التشخيص نحو القصور الدرقي.
- ♦ لا يبدو الحصول على طول نهائي طبيعي أمراً مؤكداً في هذه الأشكال المشخصة متأخراً، أي في عمر 10 سنوات تقريباً (قرب قفزة البلوغ)، إذاً، إن ما يتحكم بنتيجة المعالجة هو شدة تأخر الطول وعمر بدء المعالجة.
- ♦ إن البلوغ الذي يتطور بسرعة يهدد الطول النهائي، وذلك بسبب السرعة الكبيرة جداً للنضج العظمي التي تؤدي إلى بلوغ الطول النهائي بسرعة كبيرة، وهذا الطول أقل من الطول الهدف، تؤدي الجرعات العالية المزمّنة من الهرمونات الدرقية إلى تسريع النضج العظمي، كما هو الحال في فرط نشاط الدرق.

- نستطيع القول، استناداً إلى بعض الملاحظات، بأن فرط النشاط الدرق القديم والطويل المدة ينقص احتمال نمو غضاريف الاتصال.
- إن التدخل المفاجئ للهرمونات الجنسية يعتبر عاملاً مسرعاً للنضج العظمي، حتى أنه يقترح إعطاء مائتلات LHRH (الهرمون الوطني المطلق لـ FSH و LH) كعلاج إضافي.
- قدر Fisher الزمن الضروري لتعويض التأخر من 6-10 سنوات بدون بلوغ ولكن يمكن ملاحظة زيادة سرعة النضج العظمي لدى الأطفال قبل البلوغ ويمكن أن تزداد هذه السرعة مبكراً بعد الأشهر 18 الأولى من المعالجة حتى ولو لم تشمل حدوث تطور في البلوغ.
- إن نسبة الأطفال الذين لا يبلغون طولاً طبيعياً هي 4/1 لدى Boersma ومجموعته. بينما تشمل كل المرضى لدى Reevkes ومجموعته: حيث الطول النهائي لدى الرجال 168 ± 5 cm، ولدى النساء 149 ± 5 cm أو: بحسب المعايير المرجعية المستخدمة، 2-DS و 2.2-DS على التوالي، وهذا يشير إلى الدور الأساسي للأستروجينات في النمو.

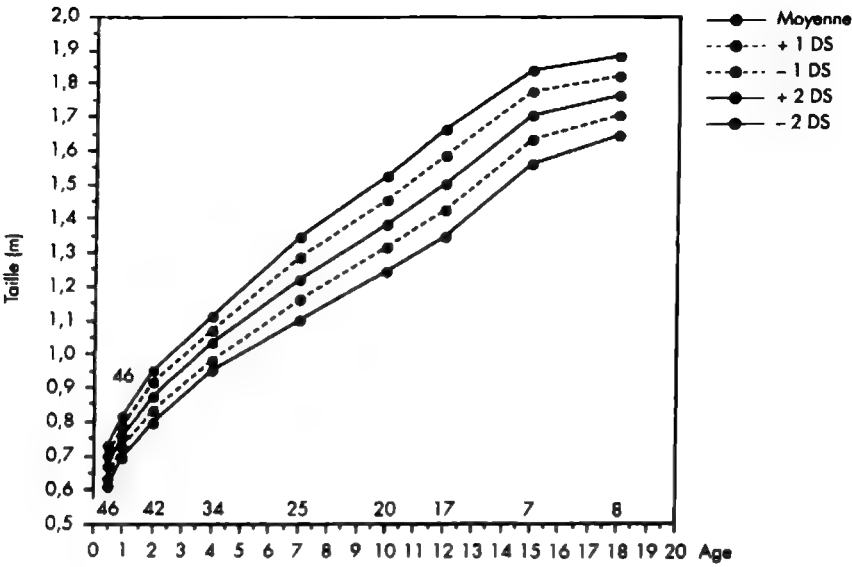
ج - النمو الجسدي للمصابين بعد كشف الإصابة بالقصور الدريقي لديهم:

- يجب التفكير دائماً، بالنمو الطولي والنمو الوزني و BMI ومحيط الجمجمة أيضاً من أجل معرفة تأثيرها على الاستقلاب والعمر العظمي ومن ثم على البلوغ.

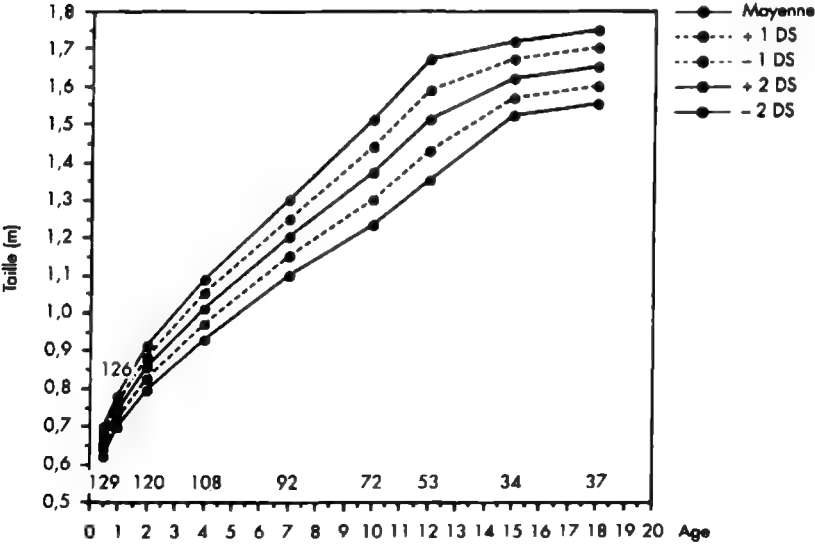
1- النمو الطولي:

- إن المعلومات المتوافرة متعددة ولا تعطي فكرة كاملة 100% عن النمو في الأعمار المختلفة قبل البلوغ. ولكن نستطيع أن نقول إن النمو الطولي طبيعي أو أقل بشكل بسيط من نمو الأطفال العاديين.
- يشير Aronson و Grant، في القسم الأول من دراستهما، إلى طول أقل من العمر بـ 1 و 2 سنة، وخاصة لدى الأطفال المصابين بقصور درق شديد، ولكن تحدث استعادة جيدة خلال 4 سنوات من المعالجة.

- ♦ تشير المعطيات السويدية والنرويجية، التي قامت بدراسة 103 أطفال حتى عمر 6 سنوات وفقاً لمعيار ICP: الطفولة الحديثة، الطفولة، البلوغ (infancy, childhood and puberty)، إلى تناقص سرعة النمو قبل عمر السنة، ثم إلى استعادة في عمر الطفولة childhood وهذه الاستعادة تكون أبكر كلما بدأت المعالجة مبكرة أكثر.
- ♦ يعتقد المؤلفون أن الهرمونات الدرقية ضرورية لبدء استعادة الطول، حيث يرتبط الطول في عمر 3 سنوات بتركيز التيروتوكسين في عمر السنة.
- ♦ في معظم الدراسات المنشورة يكون النمو طبيعياً قبل البلوغ، ومع ذلك يميل طول الصبي، في دراسة Moreno ومجموعته، إلى أن يسوء في عمر 7 سنوات، بينما يحافظ طول الفتاة على قيمته الوسطية.
- ♦ من المعطيات السابقة يمكن وضع إنذار للطول في الأعمار المختلفة: حيث إن الطول الذي يبلغه الطفل مرتبط مع الطول الهدف.
- ♦ في الدراسة السابقة كان النمو الطولي طبيعياً: $164 \pm 0.54 \text{ cm}$ لدى 30 فتاة و $176 \pm 0.6 \text{ cm}$ لدى 8 فتيان بلغوا طولهم النهائي.
- ♦ يبدو أنه توجد اختلافات ناتجة عن الأسباب: وهذا يكون للمرضى الذين يعانون من اضطرابات في اصطناع الهرمونات الدرقية، من كلا الجنسين، طول يزيد على الطول الهدف، ولكن في الدراسة السابقة لوحظ وجود أطفال قصار حقيقيين.
- ♦ لاحظ Dickermann و Vries-de ذلك أيضاً في دراستهما حيث إن ربح الطول كان متواضعاً مقارنة مع الطول الهدف، ولكنه دائماً إيجابياً في مجموعة الأطفال الذين يتمتعون بمستوى اجتماعي واقتصادي جيد.
- ♦ بالمقابل، كان ربح الطول، (في مجموعة الأطفال ذوي المستوى الاقتصادي - الاجتماعي الأقل مستوى)، ضعيفاً مع اختلافات سلبية تتراوح أحياناً (-9 - +14) سم.
- ♦ تعتبر المراقبة المنتظمة عنصراً إيجابياً لتحسين النتيجة النهائية للطول. ويصر Dickermann و Vries-de على أهمية جرعة التيروتوكسين في الأشهر الستة الأولى، بينما نحن لم يثبت لدينا ذلك.



الشكل 9.1



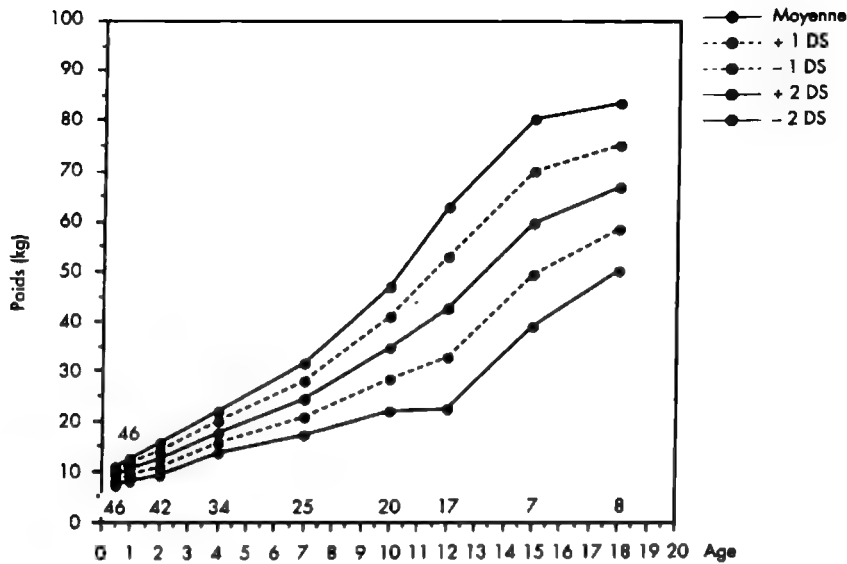
الشكل 9.2

2- النمو الوزني و/أو حاصل الوزن / الطول:

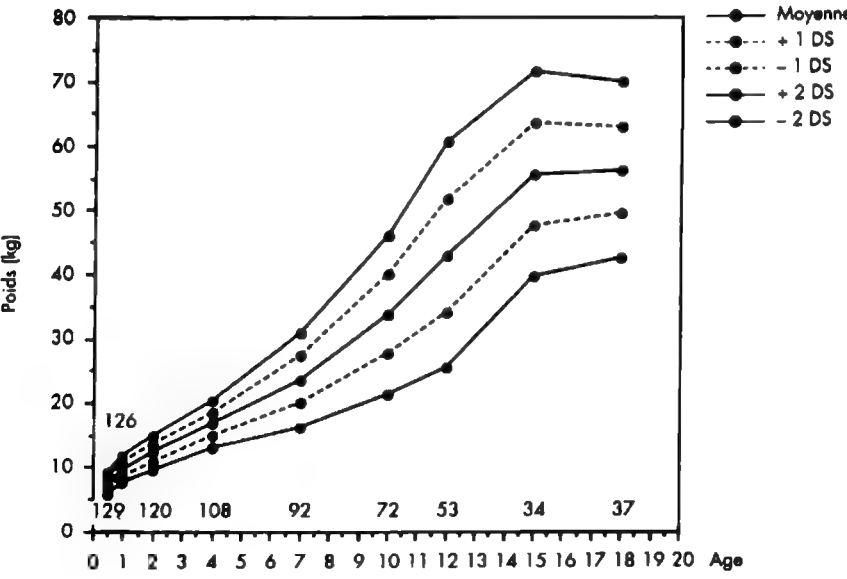
- ♦ إن تقدم الوزن طبيعي بالنسبة **Moreno** و **siragusa** ومجموعتها. ويعتبر **Chiesa** ومجموعته أن نسبة الوزن \ الطول طبيعية عند التشخيص أو تبقى كذلك أثناء العلاج، أما غرانت فقد وجد ارتفاع مشعر البدانة في السنوات الأولى.
- ♦ في التجربة التي أجريت، تتطور القيم الوسطية، التي تم الحصول عليها لدى المرضى من كلا الجنسين، وسطياً من 0.5 إلى $+1DS$ مقارنة مع نفس القيم المنشورة لكلا الجنسين في الشكلين 9.3 و 9.4، والوزن و **BMI** في الشكلين 9.5 و 9.6.

3- محيط /الجمجمة (PC):

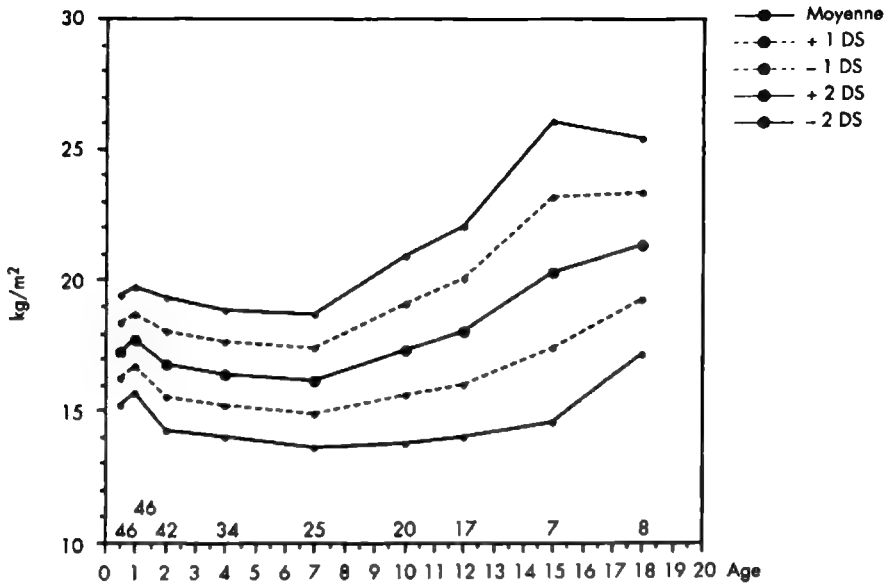
- ♦ تكشف الدراسات قيماً مختلفة لهذا المعيار، بحسب الدراسات، ففي الدراسة السابقة كانت القيم طبيعية دائماً.
- ♦ على ما يبدو يوجد ميل إلى ارتفاع محيط الجمجمة في قصور الدرق وذلك لدى الفتاة، بينما تزيد بشكل بسيط القيم التي تم الحصول عليها عند الفتى بعمر 1-2 سنة، عن القيم المرجعية.
- ♦ وجد **Leger** و **Czernichow** أرقاماً مرتفعة لمحيط الجمجمة **PC** قبل المعالجة، حيث تعود إلى الوضع الطبيعي في عمر 1 سنة، بينما كانت القيم التي حصل عليها **Aronson** ومجموعته أكبر من الشاهد دائماً، بالنسبة لـ **Chiesa** ومجموعته فقد حصل على أرقام طبيعية في بداية المعالجة ثم بعد ذلك كانت قيم **PC** مرتفعة بالنسبة للطول.



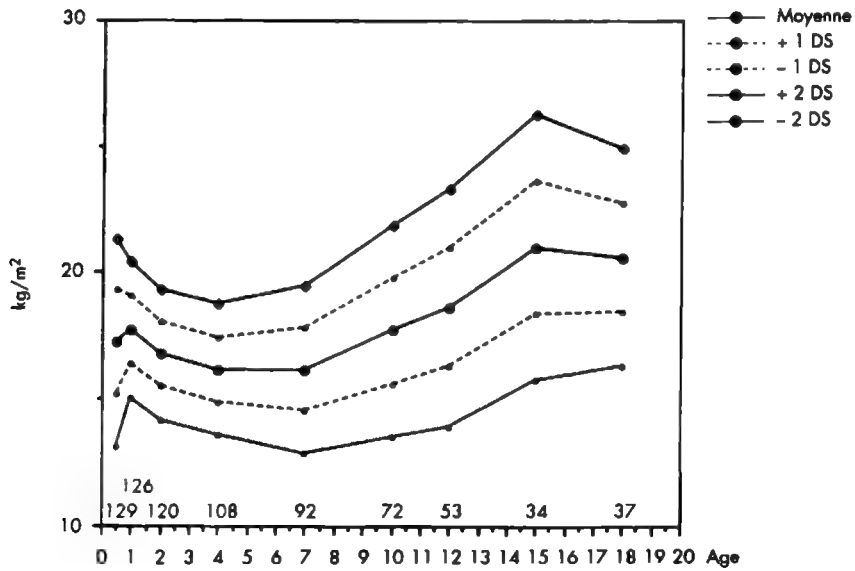
الشكل 9.3



الشكل 9.4



الشكل 9.5



الشكل 9.6

4 - تطور العمر العظمي:

- ♦ درس تطور العمر العظمي أثناء العلاج بـ L-thyroxine بشكل جزئي، كانت المعطيات الأولية المتوفرة لأطفال يعالجون بجرعات تيروكسين أضعف من التي كان يعالج بها الأطفال منذ حوالي 10 سنوات.
- ♦ ينصح حالياً بالمعالجة الطويلة بالجرعات المرتفعة الموصوفة، ولكن تبقى النتائج متناقضة بشكل عام.
- ♦ راقب Moreno ومجموعته، حالات مختلفة للنضج العظمي لدى الفتيان، باستخدام جرعة تيروكسين بدئية بمقدار $6.8 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{d}$ حيث كان النضج العظمي أبطأ من الطبيعي.
- ♦ في دراسة أخرى، لوحظت درجة محددة من التأخر لدى المرضى الأوائل الذين كانوا يعالجون بجرعة بدئية $5 \mu\text{g} / \text{kg} / 24 \text{ h}$.
- ♦ بالنسبة لـ Chiesa ومجموعته كانت الأعمار العظمية طبيعية، بينما أشار Aronson ومجموعته إلى تقدم بسيط في النضج العظمي لا يتجاوز السنة الواحدة بعمر 6.3 سنوات.
- ♦ لاحظ Casado de Frias ومجموعته (لدى مجموعة من المرضى تعالج قبل بدء الدراسة أو كشف الإصابة)، تقدماً في العمر العظمي بمقدار 1.43 DS بعد 12 سنة من المعالجة بجرعات تراوحت من 3.1 حتى $8.2 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{d}$.
- ♦ أشار Tsoka ومجموعته إلى حدوث تقدم في حاصل أو نسبة العمر العظمي/ العمر الزمني في عمر البلوغ، وقد عزا ذلك إلى الجرعات المرتفعة من التيروكسين.
- ♦ بينما لاحظ Dubuis ومجموعته حدوث بقاء في العمر العظمي متأخراً في الحالات الشديدة، على الرغم من المعالجة المبكرة بجرعات مرتفعة $11.6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$.

5- تأثير المعالجة على الاستقلاب العظمي:

- ♦ يوجد خوف من ألا تؤدي الجرعات العالية المستخدمة في معالجة قصور الدرق إلى تمعدن العظام، كما هو الحال عند الراشد.
- ♦ يطمئن العديد من الدراسات على الأطفال، سواء على الكثافة المعدنية العظمية أو على معايير الاستقلاب العظمي، إلى أن هذه الجرعات القوية غير ضارة و

- تؤدي المعالجة بهرمون الدرق إلى إعادة تشكيل طبيعية للهيكال العظمي، الذي، في حال غياب المعالجة، سيكون له مظهر مميز: سوء التصنع المشاشي العظمي.
- لقد وجدنا أن الاستقلاب العظمي يكون أبطأ في حال عدم المعالجة باهرمونات الدرقية: حيث تتغير وحدة القولية أو إعادة التشكيل remodelage من 5 إلى 20 شهر وتؤدي إلى تناقص الامتصاص العظمي المسؤول عن الكثافة المرتفعة المميزة للعظام.
- تستمر دورة الامتصاص حوالي 2.5 شهراً بدلاً من مدة الشهر الاعتيادي، و يصبح التوازن الاستقلابي الكلسي إيجابياً.

6 - تطور البلوغ:

- القاعدة في قصور الدرق هي عدم حصول البلوغ، أما إذا حدث البلوغ فنلاحظ اضطرابات طمئية و خاصة الزوف، و ذكر بشكل مناقض و استثنائي حدوث حالات نادرة من البلوغ المبكر (تناذر Grumbach و Van Wyk).
- وقد نشر مؤخراً عن عدة حالات للزوف المهبلي لدى الفتيات الصغار مما سمح باكتشاف قصور الدرق، أما عند الذكر فإن وجود الخصيتين الكبيرتين هو الذي يكشف الإصابة.
- يمكن أن نتصور أن مستقبلات FSH، ومن المحتمل أيضاً LH، تصبح حساسة لـ TSH بشكل عفوي أو نتيجة لحدوث طفرة.
- لوحظ في الأشكال المكتشفة بشكل متأخر لقصور الغدة الدرقية والمعالجة في عمر ما حول البلوغ، حصول تطور سريع للبلوغ يؤدي إلى تفاقم مشكلة الطول النهائي.
- وقد قرر Tsaka ومجموعته أن المرحلة S2 (10.6 ± 1) سنة تحصل في موعدها الطبيعي، وكذلك بالنسبة لبدء الطمث (12.4 ± 1) سنة لدى الفتيات. نفس الشيء بالنسبة للمرحلة G2 (11.7 ± 1) سنة لدى الفتيان.
- إن أرقام Dickermann و de Vrijo المتعلقة ببدء البلوغ هي 10.9 سنة بالنسبة للفتاة و 11.6 سنة بالنسبة للفتى (ولكن هذا يوافق المرحلة P2 وليس G2 في الحالة الأخيرة).

- ♦ إن هذه المعطيات المتطابقة كلياً مع القيم الطبيعية بحاجة إلى تأكيد بدراسات أوسع.

IV - تطور النمو والبلوغ في حال الإصابة بفرط نشاط الدرق:

أ - الطول والنضج العظمي:

- ♦ لا يشخص فرط نشاط الغدة الدرقية بشكل مباشر. ويلاحظ، قبل وضع التشخيص، حصول تقدم في الطول يصيب تقريباً نصف المرضى، و يتسارع النضج العظمي بنفس النسبة السابقة ويمكن أن يصل تقدم النضج حتى سنتين.
- ♦ يمنع التطور المترافق في الطول والنضج العظمي من الوصول إلى طول نهائي طبيعي.
- ♦ يجب مراقبة محيط الجمجمة بشكل خاص في حالات الإصابة بفرط نشاط الدرق لدى الرضع. لأنه قد يحدث تضيق في الجمجمة مما يؤدي إلى تناقص إمكانيات الذكاء.

ب - تطور الوزن:

- ♦ يترافق فرط نشاط الدرق عادة بنقص وزن مقارنة مع الوزن النظري (بالنسبة للطول) ويتكرر، في أغلب الدراسات (دراسات Mäenpää et Barnes, de saxena)، بنسبة 60%.
- ♦ لكن وجد بعض الباحثين أنه يحدث بنسب أقل: 37%.
- ♦ يلاحظ أحياناً حدوث اكتساب وزن مناقض لما سبق، بنسبة 4 إلى 15% من الحالات. ويبدو أنه مرتبط بزيادة الشهية، التي تقدر نسبة حدوثها بـ 70% من الحالات.

ج - التأثير العظمي لفرط نشاط الدرق:

- ♦ رأينا أن التقدم في النضج العظمي هو مؤشر على هذه الإصابة التي هي ليست إلا مظهراً للإصابة العظمية في فرط نشاط الدرق. نلاحظ، عند المراهقين المصابين بفرط نشاط الدرق، حدوث نقص تمعدن عظمي و ذلك بقياس الكثافة العظمية.

- ♦ يمكن إثبات عملية التقويض العظمي بارتفاع نتائج الاستقلاب العظمي: (زيادة الفوسفات القلوي و *ostéocalcine*)، التي تدل على حدوث الانحلال العظمي.
- ♦ تناقش و تدرس حالياً العلاقة بين فرط نشاط الدرق و بين استقلاب فيتامين D.
- ♦ تتظاهر هذه الفعالية العظمية بزيادة وتيرة عملية إعادة التشكيل العظمي الطبيعي التي تشمل كل أطوار التشكل العظمي: تشكل البانيات العظمية (المسؤولة عن اصطناع عظم جديد) والكاسرات العظمية (المسؤولة عن امتصاص العظم القديم)، مما يؤدي إلى تجديد سريع للبنية العظمية، مع حدوث نقص في الوظيفة البانية للعظام أحياناً، الأمر الذي يفسر نقص التمعدن العظمي، أثبت ذلك بدراسة الكالسيوم 45 الموسوم.

د - البلوغ:

- ♦ من الشائع جداً، في هذه الإصابة التي تبدأ عادة في مرحلة البلوغ، مشاهدة تأخر بلوغ (34% من الحالات لدى *Bougnérs*)، يعتبر ذلك غير اعتيادي عندما يترافق مع تقدم النضج العظمي.
- ♦ يلاحظ أحياناً تأخر بدء الطمث حتى عمر 13 سنة تقريباً، و ضهي *amenorrhé* أو انقطاع طمث ثانوي لدى الفتيات الأكبر عمراً.
- ♦ قدّر تواتر هذا الاضطراب بدرجات مختلفة أيضاً بحسب الدراسات: حيث قدر بنسبة 6% في وصف *von Basedow*. ولكن كل درجات الإصابة ممكنة، ابتداءً بغياب الطمث إلى الطمث الوحيد إلى تعدد الطموث.

خاتمة

- ♦ تلعب الهرمونات الدرقية دوراً أساسياً في النمو، وهي تمثل عامل نضج نسيجي خاصة في النسيج العظمية والعصية. ولها في نفس الوقت تأثير مركزي (التحكم المهادي بإفراز هرمون النمو) ومحيطياً نسيجياً وبخاصة النسيج العظمي، بشكل مباشر أو غير مباشر عن طريق *IGF-I* وبروتيناته الناقلة.
- ♦ إن تأخر الطول المرافق لقصور الدرق أمر معروف جيداً. وما أن يتم التشخيص يصبح النمو طبيعياً مع بعض الاستثناءات.
- ♦ في بعض حالات الإصابة في فترة البلوغ تكون النتيجة النهائية غالباً غير مُرضية.

- ♦ لا يتم التركيز عادة على الاضطرابات المرتبطة بفرط نشاط الدرق، التي لا تكون ملحوظة بشكل كبير (التقدم الطولي والعظمي)، لأنها تتوضع في المرتبة الثانية مقارنة مع الأعراض الأخرى.
- ♦ تتناقض تأثيرات الإصابة الدرقية على البلوغ أحياناً: من تثبيط البلوغ في فرط نشاط الدرق إلى البلوغ المبكر في قصور الدرق. ولكن حتى في بعض الحالات قد يترافق هذا الأخير مع تأخر البلوغ.

أمراض قشر الكظر المؤثرة في النمو أثناء البلوغ

- ♦ يمكن أن يؤثر اضطراب إفراز هرمونات قشر الكظر مباشرة على تنظيم الاستقلاب العظمي وتطور البلوغ.
- ♦ في حال فرط الكورتيزولية، يتجلى التأثير على نمو الطفل سريرياً بشكل واضح، ويختلف فيما إذا كان الإنتاج الهرموني يتعلق بالأندروجينات أو القشرانيات السكرية *glucocorticoides* (GC).
- ♦ من المعروف جداً أن فرط الكورتيزولية الداخلي المنشأ لتناذر *Cushing* يترافق مع انكسار واضح في منحنى النمو.
- ♦ بينما يؤدي فرط اندروجينات قشر الكظر إلى نمو مفرط واسترجال.
- ♦ في حال قصور قشر الكظر، يحدد الوارد الخارجي من GC التطور الطولي.
- ♦ يسمح التشخيص المبكر للإصابة الكظرية في مرحلة النمو وخاصة فترة البلوغ بعدم تأخير المعالجة وبالتالي تجنب الاختلاطات الخطيرة.

I - تغيرات النمو التالية لفرط الكورتيزولية:

أ - آلية تأثير القشرانيات السكرية على المحور الموجه للنمو:

- ♦ يمرض الغليكوكورتيكويد GC، عند الإنسان، التعبير الجيني لهرمون النمو (GH). إضافة لذلك فهو يسهل إفراز هرمون النمو GH تحت تأثير الهرمون الوطائي المطلق لـ GH

(GHRH) عن طريق زيادة مستقبلات GHRH على سطح الخلايا النخامية الموجهة للنمو Somatotropoe، ومع ذلك يؤدي التعرض المزمن لـ GC كما هو ملاحظ في متلازمة Cushing، إلى تثبيط الإفراز الموجه للنمو GH، كما ينخفض الإفراز العفوي أيضاً، وإن إحدى أهم الآليات المسؤولة عن هذا التثبيط هي زيادة الإفراز الوطاني للسوماتوستاتين.

♦ نلاحظ لدى المرضى المصابين بفرط كورتيزولية داخلي المنشأ على الرغم من القيم المنخفضة الجائلة في الدوران من GH، إنتاجاً طبعياً لعامل النمو المحب للإنسولين (IGF-I).

♦ يتميز هذا الانخفاض في هرمون النمو GH المترافق مع قيم طبيعية IGF-I عن الانخفاض الملاحظ، لدى الأطفال البدينين.

♦ في الحقيقة، نلاحظ، في متلازمة كوشينغ حالة من فرط الحساسية تجاه هرمون النمو GH، وهي لا تتوافق بزيادة التركيز البلاسمي للبروتين الرابط لهرمون النمو growth hormone binding-protein (GHBP) الذي يعكس عدد المستقبلات النسيجية لهرمون النمو GH، ولا تتوافق كذلك بتغير شاذ في القيم الجائلة في الدوران لـ IGFBP-3.

♦ بالنتيجة فإن النمو الجسدي وحالة التقويض اللتين تميزان متلازمة كوشينغ. لا يمكن نسبهما بشكل كامل إلى الاضطرابات الوظيفية محور GH/GHBP/IGFBP.

♦ في الواقع، يبدو أنه توجد مقاومة نسيجية لـ IGF1 محرضة بواسطة GC. تنخفض الفعالية الحيوية لـ IGF (التي تقدر بقدرة IGF على تحريض قبط $SO4^{35}$ بواسطة غضروف المصابين بفرط كورتيزولية داخلي المنشأ).

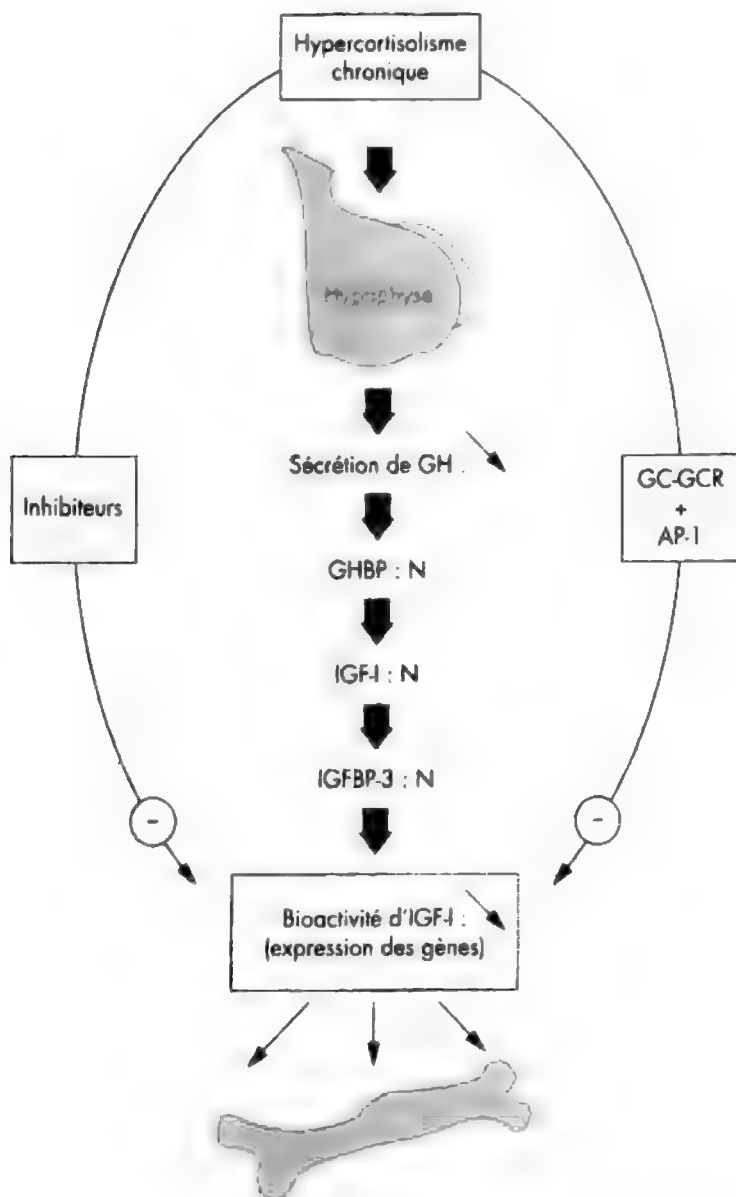
♦ يمكن أن يكشف هذا الانخفاض في فعالية IGF آليتين أساسيتين:

1. وجود غير طبيعي لمبطات جائلة لـ IGF.

2. تثبت مستقبلات GC المنشطة على عامل النسخ AP-1. إن الآلية الثانية هي آلية متعلقة بالنواة الخلوية، وتعمل على حدوث عدم انتظام مورثي لمورثات تسمى المورثات الباكورة early genes أو genes précoces التي تنظم دخول الخلايا في الانقسام الخلوي. كما يحدث عدم انتظام لنواتج مورثات fos و Jun، التي تتحد في ثنائيات متماثلة أو متخالفة لتشكيل AP-1، وذلك في حال فرط GC، الأمر الذي يبطئ الدخول في طور اصطناع AND الخلوي.

ب - مظاهر تطور الطول والبلوغ في تناذر Cushing:

- ♦ تنشأ متلازمة Cushing عن فرط الكورتيزولية المعتمد على الوجه القشري النخامي ACTH، أو عن إصابة بدئية لقشر الكظر. يتجلى المظهر الحيوي لفرط الكورتيزولية بزيادة الكورتيزون الحر البولي، وحدوث عدم انتظام الدورة اليومية Circadien للشثاني ACTH/cortisol البلازمي.
- ♦ يشكل التناقض بين تأخر سرعة النمو وزيادة الوزن العلامة الأكثر نوعية عند الطفل المصاب (عند أكثر من 90% من حالات مرضى تناذر كوشينغ) لا يحدث تأخر في سرعة النمو أبداً في السمنة الشائعة التي قد تشخص خطأ على أنها تناذر كوشينغ.
- ♦ مع ذلك تجدر الإشارة إلى أن تأخر الطول في تناذر كوشينغ قد يستمر كعرض وحيد لعدة سنوات.
- ♦ تحدث درجة متفاوتة من تخلخل العظام في حوالي ثلثي الحالات وهذا ما يعكس زيادة الارتشاف العظمي.
- ♦ في بعض الحالات، يسبب تخلخل العظام انضغاط فقرات مما يستوجب أخذه بالحسبان عند تقويم الطول.
- ♦ في دراسة Magiakou ومجموعته حدث لدى نصف المرضى (الذين بدأ فرط الكورتيزولية لديهم في العقد الأول من الحياة) بلوغ مبكر يتعلق بالزيادة المفترضة لأندورجينات قشر الكظر.
- ♦ على العكس، لوحظ لدى 3% من المرضى، الذين شُخص لديهم المرض في عمر 14-13 سنة) عدم حدوث البلوغ، من المحتمل أنه ناتج عن قصور أقياد مركزي يحرضه فرط الكورتيزولية.
- ♦ خلافاً لبعض ملاحظات تأخر التضج العظمي الموصوف سابقاً. فإن العمر العظمي في أغلب الحالات متناسب مع العمر الزمني (حوالي 80% من الحالات).
- ♦ يبدو أنه يوجد تأثير متبادل بين GC التي تثبط التشكل العظمي، وأندورجينات قشر الكظر وحتى ستيروئيدات المناسل التي تحرض هذا التشكل.
- ♦ تكون استعادة النمو طبيعية بعد المعالجة والطول المتوقع أفضل كلما قصرت فترة فرط الكورتيزولية. ولكن الطول النهائي أقل من الطول الهدف غالباً.



الشكل 10-1: آليات تعبير متحدي النمو في تناذر كوشينغ

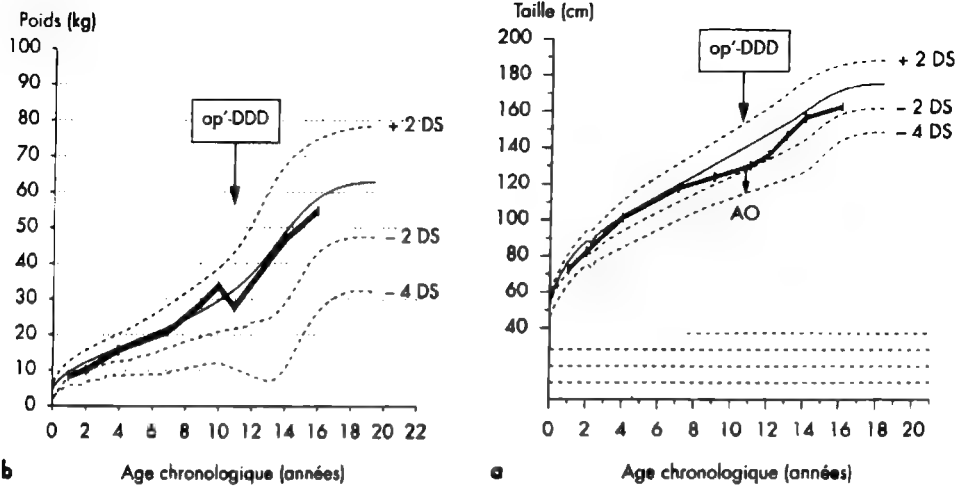
N: طبيعي، GCR: مستقبلات الغليكوكورتيكويد، AP-1: البروتين المنفعل، 1: activator protein-1

د- الخطر المترافق مع الكورتيكوئيدات السكرية أثناء المعالجة المطولة أو قصور قشر الكظر:

- ♦ يؤدي فرط الكورتيزونية الناتج عن المعالجة بجرعات كبيرة من GC، التي تعطى في حالات قصور قشر الكظر المحيطي، من جهة، أو عوز ACTH في حالات قصور النخامى الشامل، من جهة أخرى، إلى تأثيرات على النمو مماثلة لتلك المشاهدة في تناذر Cushing، وينضم إلى هذه التأثيرات تلك المشاهدة في حالات المعالجة الكورتيزولية (للربو، والاعتلال الكلوي) التي تستمر فترة طويلة.
- ♦ على العكس، فعند استخدام جرعات تعويضية ملائمة وفقاً للحالة (15-20mg/m²/j أعظمية، موزعة على 3 جرعات فموية). حتى بفترات المعالجة الطويلة، لا توجد تأثيرات ضارة لـ GC على النضج أو الاستقلاب العظمي، كما يظهر من الكثافة العظمية غياب الاضطرابات العظمية و كما تبين العلامات الحيوية لإعادة التشكيل العظمي (كلس الدم - الفوسفات القلوية *ostéocalcine* - طليعة الكولاجين نمط I، هرمون جارات الدرق والفيتامين D) لدى المرضى المعالجين من داء Addison.
- ♦ تطرح حالة قصور قشر الكظر ذات المنشأ المركزي مشكلة خاصة. حيث يمكن أن تؤدي المعالجة بجرعات عالية من الكورتيزون، في حالات العوز المشترك بين ACTH و GH، إلى تغيير سرعة النمو حتى عند غياب العلامات السريرية لفرط الكورتيزولية. ويفسر ذلك بسبب إضعاف فعالية الاستجابة للمعالجة بهرمون النمو GH عن طريق الجرعات العالية من الغليكوكورثيد GC.

II - النمو والبلوغ وفرط التنسج الخلقي لقشر الكظر:

- ♦ من السهل معالجة قصور الكظر و الحصول على نتائج جيدة، وذلك بغض النظر عن الحديث على فرط التنسج الخلقي لقشر الكظر (*hcs*) *hyperplasies/congenital des surrenales*.
- ♦ بالمقابل، على الرغم من اقتراح العديد من البروتوكولات العلاجية، فإن نتائج معالجة HCS تظهر تحسناً واضحاً جداً في الإنذار الحيوي لهؤلاء المرضى، ولكن يحدث في نفس الوقت قصر طول لدى كلا الجنسين واسترجال واضطرابات في وظيفة المبيضين لدى المرأة.



شكل 2-10 : منحنيات النمو الطولي-الورني لمرض كوشينغ المشخص عند طفل عمره 10 سنوات. (a) انكسار واضح في منحنى الطول، والعمر العظمي (AO) مطابق للعمر العظمي. (b) ظهور حاد لزيادة وزن موازية. تؤدي معالجة فرط الكورتيزولية (OP-DDD) إلى إعادة سرعة النمو إلى الوضع الطبيعي وخسارة سريعة للوزن.

• في الواقع، ينتج النمو الطولي والنضج العظمي للأطفال المصابين بـ HCS عن توازن هذين المكونين المتناقضين:

1. زيادة سرعة الطول والنضج العظمي بالأندروجينات التي تنتج عن التحول المحيطي للستيرويدات السلفية التي تتراكم بسبب التثبيط الإنزيمي.
2. تباطؤ سرعة النمو في حال المعالجة بجرعات مرتفعة من GC سأخذ المثال الأكثر شيوعاً لـ HCS الناتج عن عوز 21-hydroxylase.

أ - التذكير بعوز الإنزيم 21-hydroxylase:

- من المعترف به الآن، أنه يوجد حالياً نوعان رئيسان للأشكال السريرية: الأشكال التقليدية، والأشكال غير التقليدية.
- في الأشكال التقليدية والمسماة أيضاً خلقية، يكون التثبيط الإنزيمي شديداً بشكل كافٍ ليؤدي إلى فرط إفراز التستوسترون الذي يذكر الجنين الأنثى أثناء الحمل، إن

درجة العوز الإنزيمي متفاوتة وهي تتراوح من الأشكال الشديدة المترافقة مع خسارة الملح التي ينعدم فيها اصطناع الكورتيزول والأوسترون تماماً، إلى الشكل المذكور الكامل المترافق مع اضطراب في اصطناع الألدوستيرون.

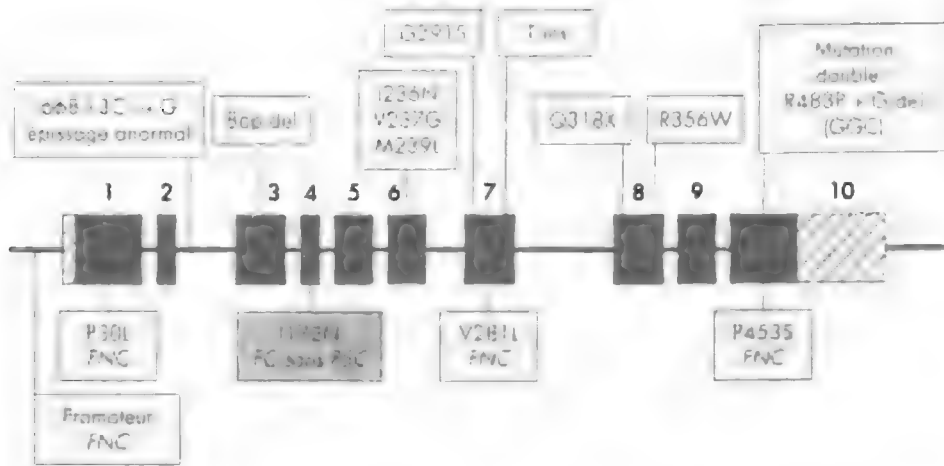
- ♦ من الصعب جداً سريرياً وحيوياً تقييم خسارة الملح، مع الاستقصاءات التي نجريها عند حديثي الولادة، لأن كل المواليد الجدد، الذين أجري لديهم التشخيص الاستقصائي، يعالجون في الغالب قبل ظهور التاذر السريري لفقدان الملح.
- ♦ إن الدراسات الدقيقة على بعض المعايير أثناء فترة الولادة الحديثة ليست كافية للتمييز بين الشكلين، و لكننا نستطيع بواسطة البيولوجيا الجزيئية وتطور المريض تحت المعالجة، نستطيع تحديد العلامات الفارقة الحقيقية في فترة الولادة الحديثة، من أجل التمييز بين شكلي الإصابة.
- ♦ تتظاهر الأشكال غير التقليدية، والأقل خطورة، والمسماة أيضاً "متأخرة" إما عند الطفل قبل بلوغه بالنمو المبكر للأشعار الجنسية وتقدم الطول (شعرانية مبكرة *prémature pubarche*، بلوغ كاذب مبكر *pseudo-puberté précoce*) أو أنها تتظاهر أثناء البلوغ أو بعد البلوغ بأعراض متفاوتة لفرط الأندروجين (شعرانية، عدم انتظام الطمث، العقم). وقد تبقى لا عرضية. لا تؤدي هذه الأشكال إلى تذكير الجنين الأنثى وبالتالي فمن غير الضروري إجراء تشخيص قبل ولادي.
- ♦ عملياً، يمكن تمييز شكلي الإصابة، التي تم إثباتهما بالبيولوجيا الجزيئية:

1. الأشكال التقليدية (FC) *formes classiques*:

- الأشكال الخلقية الشديدة المترافقة مع خسارة الملح.
- الأشكال الخلقية (الولادية) المذكورة فقط.

2. الأشكال غير التقليدية (FNC) *formes non classiques*:

- عرضية (الأشكال الخفيفة أو التي تظهر بشكل متأخر).
- لا عرضية (الأشكال الكامنة التي تُجرى استقصاءاتها نتيجة لقلق الأهل).
- ♦ تم حالياً بدراسة البيولوجيا الجزيئية تمييز اضطرابات و شذوذات المورثة 21- هيدوكسيلاز بشكل منهجي، فقد تكون شذوذات واسعة للمورثة 21 CYP أو طفرات محددة التأثير، ويمكن تمييزها في 90% من الحالات.



شكل 3-10: طفرات المورثة CYO 21 المسؤولة عن بعض 21-hydroxylase يعزل الشكل 10
 إكسونات (exons) (المستطيلات السوداء) و9 إنشروبات (introns) للمورثة CYO 21. تنوضع الطفرات على المورثة وهي موصوفة ضمن مستطيلات: تتوافق الأرقام مع المركز codon التي تنوضع فيها الطفرة. الحموض الأمينية معطاة بأحرف. يتوافق الشكل السريري مع مريض متعائل اللواقح لهذه الطفرة أو شكل مصنّع مخبريا لدراسة الإصابة في الزجاج in vitro. تعطى جميع هذه الطفرات، التي لم يتم إصافه أي توضيح إليها، أشكالاً سريرية مترافقة مع فقدان العلاج، تعزل كل الطفرات التي تتوافق بتوقف متكرر في الترجمة بسبب حذف أسس أو لظهور مرمره يوقف، شكلاً تقليدياً مترافقاً مع خسارة العلاج سريريا.
FC sans QSC: الشكل التقليدي الذي لا يتوافق مع خسارة العلاج.
FNC: الشكل غير التقليدي.

- توجد علاقة متينة بين النمط الوراثي **génotype** والنمط الظاهري **phénotype** نذكر هنا بأن النمط الوراثي **génotype** هو النتيجة المشتركة لشذوذ المورثة CYO 21 في كلا الصبيين.
- من السهل استنتاج أن المريض متماثل اللواقح المصاب بحذف المورثة، سوف يعاني من FC (الشكل التقليدي) المترافق بخسارة الملح. بالمقابل، إذا كان هذا المريض متخالفاً اللواقح فتكون الطفرة أخف وهي التي ستحدد النمط الظاهري.
- لنأخذ مثال مريض مصاب، بحذف مورثة CYO 21 على أحد الصبيين فتكون الآفة محمولة على الصبغي الثاني أو الآخر وهي التي ستحدد النمط الظاهري، حيث يكون

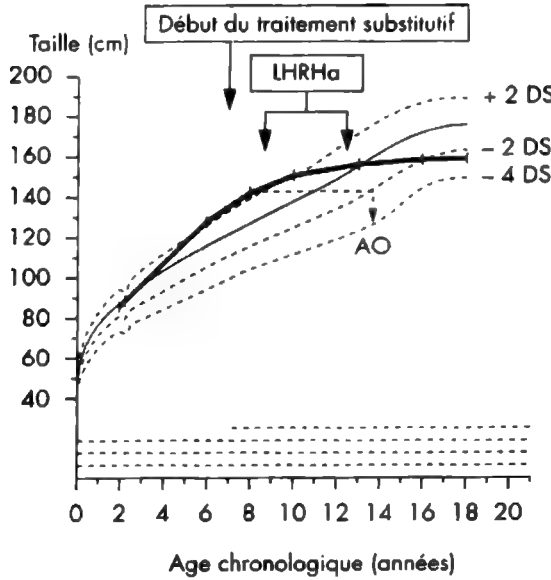
- النمط الظاهري هو FC (النمط التقليدي) المترافق بخسارة الملح إذا كانت الإصابة طفرة non-sens (النمط الوراثي = حذف Q318X).
- تكون الإصابة FC دون خسارة ملح ولكن مع ارتفاع الرينين، إذا كانت الطفرة 1172N (النمط الوراثي = حذف 1172N)، أو الطفرة V281L (النمط الوراثي = حذف V281L).
- من الضروري، في الحالتين الأخيرتين، التأكد من أن هذه الطفرة هي الوحيدة التي تصيب المورثة CYO 21 لأن وجود طفرات أخرى مشاركة أو مرافقة يؤدي لنمط ظاهري أشد.
- في الحقيقة، إذا كان المريض مصاباً بطفرة طفيفة من نوع V281L على أحد مورثتي CYO 21، فسيعاني المريض من الشكل التقليدي المترافق مع فقدان الملح، وغالباً ما تبين دراسة تنامي المورثات وجود طفرة ثانية.
- تساعد معرفة النمط المورثي القرار العلاجي حيث تحدد شدة العيب و العوز وتعتبر ورقة رابحة لمناقشة فائدة إعطاء الستيروئيدات المعدنية.

ب - وصف النمو والتطور أثناء البلوغ في الأشكال التقليدية:

- 1 - في فرط التصنع الخلقي الكظري HCS غير المعالج أو المعالج بشكل متاخر:
 - يختلف الطول النهائي في الدراسات لـ HCS غير المعالج بحسب شدة العوز الإنزيمي، حيث يتراوح وسيطاً من 150 cm إلى 158 cm لدى الفتي.
 - يكشف هذا النقص الطولي بأنه لا يحدث كبح لاصطناع طلائع الستيروئيدات، يلي ذلك عملية نضج عظمي سريعة تقود إلى الالتحام المبكر للمشاشات العظمية بتأثير فرط التستوسترون.
 - تشخيص الأشكال السريرية يتم غالباً عند الولادة نتيجة عدم وضوح الأعضاء الجنسية الخارجية لدى الأنثى، وتناذر خسارة الملح في الأشهر الأولى للحياة لدى الفتى.
 - في الأشكال التقليدية FC الأخرى والمسماة: الأشكال المذكرة النقية (حوالي 1/3 الحالات) يترافق النمط الوراثي بشكل دائم مع طفرة I172N، مما يفسر غياب تناذر خسارة الملح السريرية وأحياناً غياب تذكير الأعضاء الجنسية الخارجية الذي يبقى

عند الفتاة محدوداً بضخامة البظر clitoris. و يظهر الطفل تدريجياً أعراض سريرية للبلوغ الكاذب المبكر مع مثلية جنسية لدى الفتى، و جنسية مغايرة لدى الفتاة.

- ◆ تشخص الإصابة باكراً في هذه الحالة في عمر 2-6 سنوات خلافاً لـ FNC (النمط غير التقليدي) العرضي الذي يكتشف بشكل متأخر بعد عمر 6 سنوات.
- ◆ تؤدي زيادة سرعة النمو البدنية، نتيجة زيادة إنتاج الأندروجينات من قشر الكظر، إلى قامة طويلة نسبياً لعمر المصاب وتقدم في العمر العظمي مترافق مع نمو الأشعار العانية. كما نلاحظ عند الفتاة غياب جميع الغدد الشدية ويمكن أن يتظاهر تناذر التذكير vivillisation بزيادة حجم البظر.



الشكل 4-10: منحنى طول طفل شوهد في عمر 8 سنوات لحدوث بلوغ مبكر دل على فرط

تنسج خلقي لقشر الكظر ناتج عن تثبيط غير كامل للإنزيم 21-hydroxylase.

إن تقدم العمر العظمي بالغ جداً في لحظة التشخيص وترافق مع انطلاق ثانوي لبلوغ مبكر مركزي.

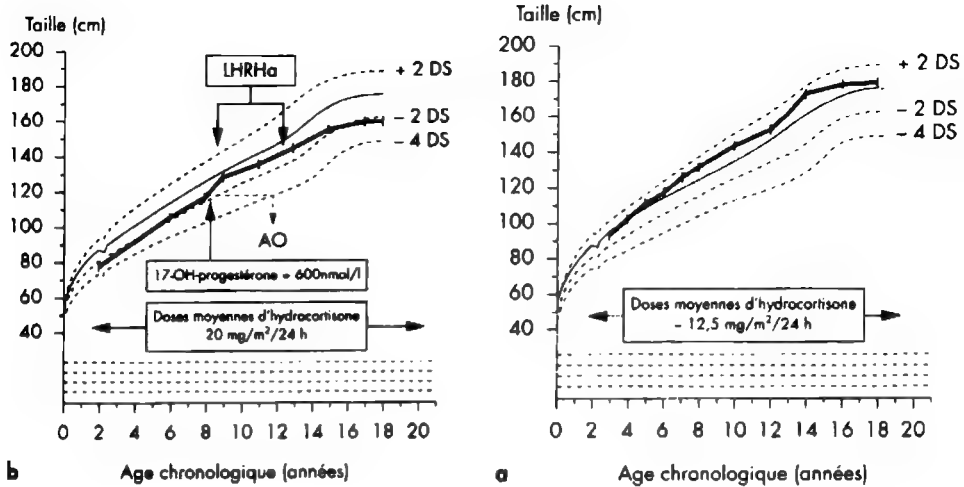
سمح تبني الطفل علاجياً بمراقبة سرعة النمو الشديدة وعلامات البلوغ. و بلوغ فرط النضج العظمي حد الانحنا المبكر لعضائيف النمو. على الرغم من المعالجة الكابحة للبلوغ (LHRHa) إضافة إلى القشرانيات السكرية، فإن الطول النهائي يبقى بحدود 158 cm.

- ♦ إن العنصر الملحوظ عند الفتي هو وجود علامات سريرية لفرط الأندروجينية على الرغم من عدم زيادة حجم الخصيتين.
- ♦ يجب إجراء معايرة (17- هيدروكسي بروجسترون 17-Oh-P بعد ACTH بشكل روتيني أمام كل حالة بلوغ مبكر مركزي، لأن HCS يمثل السبب الأكثر شيوعاً، وذلك خارج الحديث عن النمو المبكر لأشعار العانة.
- ♦ يطور بعض الأطفال (الذين يحدث لديهم تضخم مبكر للمحور المهادي-النخامي-القندي بواسطة أندروجينات قشر الكظر)، بلوغاً مبكراً حقيقياً مركزياً.
- ♦ يلاحظ هذا الاختلاط عندما يصل تقدم العمر العظمي إلى 10.5-11 سنة لدى الفتيات و12-13 سنة لدى الفتيان.
- ♦ تسمح المعالجة، بإعطاء مائثلات الهرمون الوطائي المطلق لـ FSH و LH (LHRH). بإيقاف أعراض البلوغ وتحسين إنذار الطول بشكل كبير.
- ♦ أثبت Dacou-Voute-takis ومجموعته، بعد دراسة مجموعة محدودة من المرضى المصابين بـ HCS والبلوغ المبكر المركزي، أن الطول النهائي في المجموعة المعالجة بـ GC ومائثلات LHRH لم يكن مختلفاً بشكل كبير عن الطول الهدف، بينما كان أقل منه بوضوح في المجموعة المعالجة بـ GC فقط (135±11 cm مقابل 164.5±8.3 cm).

2 - في الاشكال التقليدية المعالجة:

- ♦ اعتباراً من لحظة التشخيص، فإن أهم أهداف الطبيب الأخصائي هو منع حدوث قصر الطول النهائي.
- ♦ عندما يكون العلاج متوازناً و كافياً، فمن الممكن أن يحصل تطور طبيعي للطول لدى هؤلاء المرضى، و بدء طبيعي للبلوغ و يسير التطور بشكل طبيعي أيضاً.
- ♦ من الضروري جداً أثناء فترة البلوغ، أن نكون أكثر مرونة فيما يتعلق بالعناية الطبيعية لمقاييس المعالجة التعويضية بـ GC، و يجب أن نتجنب في هذه الفترة التشدد في القيم البلاسمية للستيروئيدات القشرية، لأنها قد تكون مسؤولة عن اضطراب قفزة النمو في فترة البلوغ أو سمنة، بسبب الجرعات المرتفعة نسبياً لـ GC.
- ♦ قد تؤدي المعالجة المكثفة إلى نقص الطول وتأخر معتدل في التضخم العظمي، يترافق أحياناً بتأخر في ظهور الدورات الشهرية لدى الإناث.

- ♦ في العديد من الحالات، كان لحوادث عدم كبح الإفراز الهرموني GC انعكاسات شديدة على النمو الطولي والبلوغ، حيث تكفي فترة عدة أسابيع يهرب الطفل خلالها من العلاج، كي ترتفع القيم البلازمية لاندروجينات قشر الكظر وبالتالي تؤدي إلى زيادة سرعة النمو وتقدم العمر العظمي. إن عدم التوازن العلاجي صار جداً يأنذار الطول النهائي.
- ♦ يمكن الإشارة إلى العديد من العوامل المحرصة:
 - أ) الجرعات العلاجية غير الكافية.
 - ب) زيادة الوزن (البدانة).
 - ج) تناول السيئ للعلاج.
- ♦ إن تقدم العمر العظمي مسؤول غالباً عن البدء المبكر للبلوغ المركزي و هنا تستطب المعالجة بمثالات LHRH.
- ♦ حتى عندما يتأمن توازن العلاج وعودة النمو إلى الوضع الطبيعي، فإنه من المحتمل (خلال تطور المرض) تعرض المرضى لحوادث عدم الكبح مما يؤدي إلى غياب قفزة سرعة النمو في فترة البلوغ فيما بعد.
- ♦ كل شيء يحدث كما لو أن الطفل قد استفد النضج العظمي الرئيسي أثناء فترة عدم التوازن العلاجي، وبالتالي لم تعد لديه المقدرة، (في فترة البلوغ)، لتحصل لديه انطلاقة قفزة نمو جيدة.
- ♦ بشكل عام، نلاحظ حصول نقص طول نهائي لدى الفتي من رتبة 9 cm، ونقص طول من رتبة 6 cm لدى الفتاة، ويكون النقص بشكل خاص في طول الجذع.
- ♦ وجد David ومجموعته، بعد دراستهم لـ 37 حالة لأطفال عولجوا بـ HCS، حيث اكتشف المرض بشكل مبكر لدى أغلب الأطفال، أن الطول النهائي كان محدود 163.2 ± 4.7 cm لدى الفتيان و 154.8 ± 8.9 cm لدى الفتيات. وقد ثبت في جميع الحالات، حصول طور أو عدة أطوار من عدم الكبح العلاجي.
- ♦ حتى عندما يكتمل النمو، يؤدي الاختلال الزمن للتوازن العلاجي إلى فرط اندروجينية لدى الفتاة مع مشكلات في اضطراب الدورة الشهرية وعدم حصول الخصوبة.



شكل 5-10: منحنيات النمو عند طعنين مصابين بالشكل التقليدي لـ HCS نتيجة العوز التام في

إنزيم 21-hydroxylase. إن تطور الطول والبلوغ مختلف جداً لـديهما على الرغم من

الأرضية الوراثية والعوامل البيئية وظروف العلاج المتشابهة.

أ: روقيت الحالة a جيداً على المستوى الحيوي، مع إعطاء جرعات ضعيفة نسبياً من الهيدروكورتيزون وقد سار البلوغ بشكل طبيعي بين عمر 12.5 و 14 سنة. الطول النهائي 178 cm (الطول الهدف 183 cm).

ب: أما في الحالة الثانية فقد كان من الضروري اعتباراً من سنوات الحياة الأولى إعطاء جرعات أكثر ارتفاعاً من الهيدروكورتيزون. أظهر المريض في عمر 8.5 سنة أعراضاً سريرية لبلوغ كاذب مبكر بسبب حصول اختلال توازن حيوي رئيسي غير مفسّر. بعد 6 أشهر تم إدخال المعالجة الكابحة بممانولات LHRH (LHRHa) أمام ارتفاع موجعات الأفتاد البولية التي تشير إلى حدوث البلوغ المبكر.

عند إيقاف المعالجة في عمر 13 سنة، يتظاهر البلوغ بشكل طبيعي باستثناء سرعة الطول الضعيفة جداً وكان الطول النهائي بحدود 159 cm.

إن الاختلاف الملحوظ الذي يمكن أن يفسر الطول السني لهذا الأخ مغايرة مع أخيه، هو الميل إلى تطویر بذانة ابتداءً من عمر السنة (لم نقدم هنا منحنى الوزن)، وإن ذلك يمكن أن يكون مسؤولاً عن الزيادة المنتظمة في جرعة الستيروئيدات السكرية ونوبات الهروب من العلاج.

ج - ما المعالجة المطلوبة للحصول على نمو مثالي:

- على الرغم من الأساس القائم منذ عام 1950 على أن إعطاء GC يسمح بكبح ACTH وبالتالي كبح فرط إنتاج الأندروجينات، تبقى معالجة HCS صعبة. إن الأمر في الواقع أشبه بسيف ذي حدين:
- حيث نحصل، بحسب جرعات GC، إما على قيم طبيعية للكورتيكوزول مع قيم مرتفعة للأندروجينات أو على قيم طبيعية للأندروجينات على حساب القيم المرتفعة فيزيولوجياً للكورتيكوزول، ولكن لا نحصل أبداً على قيم طبيعية لكليهما.
- إن الهدف هو أن نحاول تحديد الجرعات الأصغرية لـ GC التي يجب استخدامها ليس فقط لمنع حصول عدم معارضة من قشر الكظر، إنما أيضاً لأجل تحسين الطول النهائي المتوقع، وأيضاً بالنسبة لخطر فرط الوزن (البدانة).

1- القشرانيات السكرية:

- ينصح عند معالجة الأطفال المصابين بـ HCS إعطاء جرعات يومية من الهيدروكورتيزون بين 10 إلى 15 mg/m^2 تقسم إلى جرعتين أو ثلاث، إن جرعة الكورتيزون هذه أعلى من القيمة الفيزيولوجية بالمقارنة مع التقديرات الحديثة لقيم إفراز الكورتيزون: $6.8 \pm 1.9 \text{ mg/m}^2$ عند الطفل والمراهق و 5.7 mg/m^2 لدى الراشد. ويبقى تحديد قيم الإفراز لدى المواليد الجدد.
- وفي الواقع، نحن بعيدون عن جرعة $20-30 \text{ mg/m}^2$ التي يبدأ، اعتباراً منها، تأثير GC المثبط المباشر على النمو. للأنواع الأخرى من الستيرويدات (البريدنيزولون، البريدنيزون، الديكساميثازون) تأثير كابح شديد على النمو، وبالتالي فلا تستخدم لدى الأطفال.
- منذ عدة سنوات تميل جرعات الهيدروكورتيزون الواجب استخدامها في HCS إلى أن تصبح أقل وخاصة في عمر طرفي الطفولة: في لحظة البلوغ، وخلال السنوات الأولى من الحياة.
- أشار بعض المؤلفين مؤخراً إلى احتمال وجود "فترة حرجة" تمتد بين الولادة وعمر الستين، حيث تكون المعالجة الكورتيكوستيرويدية أثناءها مسؤولة عن قسم كبير من تغيرات النمو والتطور العظمي في HCS، بعد هذه الفترة وحتى البلوغ، فإن نوعية التحكم العلاجي تصبح ذات أثر أضعف.

- ♦ عند حديثي الولادة، من الضروري بدء المعالجة بجرعات أعلى من GC، حيث يؤدي النقص في اصطناع الكورتيزول، إلى زيادة إنتاج ACTH الذي يزيد إفراز طلائع الستيرويدات مما يؤدي إلى فرط تنسج في الغدة.
- ♦ ترتبط بعض سلالات الستيرويدات مع مستقبلات GC والستيرويدات المعدنية وتعرض حالة من المقاومة.
- ♦ وهذه الآلية يترافق ارتفاع البروجسترون و17-هيدروكسي بروجسترون مع التأثير الطارح للشوارد salidiuétique مما يؤدي إلى تخفيض فعل الألدوستيرون على النيبات الكلوية.
- ♦ من هنا ضرورة تأثير جرعات الهيدروكورتيزون التي تزيد على القيم الفيزيولوجية بشكل واضح أثناء الأسابيع الأولى من الحياة من أجل إنقاص فرط تنسج قشر الكظر وزيادة إفراز بعض طلائع الستيرويدات.
- ♦ نادى منذ عدة سنوات بجرعات عالية ($50 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) خلال الأسبوعين الأولين من المعالجة ثم $30 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ أثناء الشهر إلى الثلاثة أشهر الأولى حتى تبلغ المعايير الحيوية القيم المطلوبة. وثم العودة إلى القيم الفيزيولوجية تدريجياً بعد ذلك.
- ♦ إن الجرعات التي نستخدمها لها ميزة التحكم الجيد بالتوازن الحيوي والنمو الطبيعي دون حدوث فرط وزن والنضج العظمي المراقب.

2 - الكورتيكوئيدات المعدنية:

- ♦ تقوم الكورتيكوئيدات المعدنية عبر تثبيطها لنظام الرنين - أنجيوتنسين بتقليل تخريص غدة الكظر وتراكم الطلائع التي لبعضها تأثير مدر للشوارد، وهي لا توصف إلا في الأشكال التقليدية.
- ♦ للهيدروكورتيزون نفسه تأثير بسيط ككورتيكويد معدني (تعادل 20 mg كمية 100 mg من 9 ألفا-فلودروكورتيزول).
- ♦ في الفترة ما بعد الولادة، يتطلب تناذر فقدان الماء والملح وارداً مائياً وملحياً بشكل عاجل. وينطبق نفس الأمر بالنسبة للحاجة إلى الكورتيكوئيدات المعدنية مهما كان طول المريض ($50-100 \mu\text{g} / \text{j}$).

- ♦ باستثناء الأطفال الرضع الذين يحتاجون إلى جرعات عالية بسبب عدم حساسية النيبب البولي نتيجة لعدم نضجه. إن جرعة الحفاظ اليومية بمقدار $70-90 \mu g / m^2 / d$. ومن الضروري دائماً إضافة الملح لأن تأثير القشرانيات المعدنية لا يكون فعالاً إلا عندما تتلقى الكلتيان الصوديوم بشكل كاف.
- ♦ في الأشكال المذكورة النقية المرافقة لطفرة I172N، تعتبر إضافة كورتيكويد معدني مفيدة جداً، لأنها تسمح بتخفيض جرعة القشرانيات السكرية، حتى ولم يكن قد حدث لدى الطفل أبداً خسارة ملح سريرية.
- ♦ في الواقع، يتم تعويض نقص الحجم الزمن في هذه الحالات برفع الرنين البلاسمي والأنجيوتنسين II وربما الفازوبرسين أيضاً، وهو قادر على تحريض ACTH بشكل مستقل عن العامل المطلق للموجه القشري (Corticotropin releasing factor (CRF).

3 - معايير المراقبة:

- ♦ يجب أن تكون قبل كل شيء سريرية بواسطة مخططات بالنمو: التسارع أو التباطؤ المرضي لسرعة النمو، تقدير العمر العظمي، البحث عن علامات طارئة لفرط الكورتيزولية (زيادة الوزن، فرط الضغط الشرياني، التشققات الجلدية).
- ♦ ومع ذلك فهذه المعايير السريرية ليس كافية، لأنها ليست حساسة بشكل كاف لتشير إلى وجود تغيرات أثناء مراقبة العلاج.
- ♦ إن حساسية المعايير الحيوية أعلى بكثير من المعايير السريرية و ذلك من أجل الاستقصاء المبكر لزيادة الجرعة (القيم المرتفعة للستيروئيدات) ونقص الجرعة (القيم المنخفضة للستيروئيدات).
- ♦ تبقى المراقبة البيولوجية للعلاج، على المعايير اللازمة لـ $17-OH-P$ والتستوسترون والرينين. تجري هذه المراقبة كل 3 أشهر لدى الأطفال الصغار.
- ♦ عندما يتقرر أن المعالجة غير صحيحة، تطبق خطة جديدة خلال أسبوعين من التعديلات العلاجية.
- ♦ يجب أن يأخذ التفسير في حسابه وجود الإيقاع اليومي circadian الداخلي وتأثير تناول الأدوية المختلفة المتأولة خلال اليوم والدور الطارئ للشدة النفسية stress عند سحب الدواء.

- ♦ بواقع الخبرة، تشير قيم 17-OH-P التي تقل عن 10nmol/I (3ng/ml) صباحاً وقبل تناول الأدوية، إلى ازدياد الجرعة، بينما تدل القيم التي تزيد عن 50nmol/I (15ng/ml) إلى انخفاض الجرعة. وإن اختفاء التغيرات اليومية هو علامة مبكرة على ازدياد الجرعة.
- ♦ إن الخطأ الذي يُرتكب أحياناً هو أن نرغب بشكل صارم بتعديل قيم 17-OH-P الأمر الذي يؤدي إلى زيادة جرعة GC مع نتائج خطيرة على النمو وريج وزن يمكن أن يصل إلى حد السمنة.
- ♦ إن المعايير المفردة isolé للتستوسترون البلازمي الذي يتم الحصول عليه بسحب وحيد للعينه، هي إشارة إخبارية فقط لا أكثر، لأن قيمة التستوسترون لا تخضع إلى تَمَوَّجات سريعة. حيث تبقى هذه القيمة أقل من 0.5nmol/I عند الفتاة وفي طوال العمر، وكذلك عند الفتى بعد 3 أشهر من الولادة حتى قبل البلوغ.
- ♦ كما يجب أن تبقى قيم الرينين ضمن الحدود الطبيعية بالنسبة للعمر.
- ♦ من الضروري جداً أن نشرح للطفل وأبويه سبب العلاج جيداً، لأن أي نوبة من زوال الكبح العلاجي تؤثر بشكل سلبي على تطور النمو.

4 - تثبيط التأثير المحيطي للاندروجينات والاستروجينات:

- ♦ إن التأثيرات الضارة للعلاج ناتجة عن الجرعات الزائدة من GC والأندروجينات والاستروجينات. وتعتبر هذه الستيروئيدات فعالة على النمو المشاشي العظمي، حيث لوحظ ظهور عملاقة لدى الصبيان الذين يعانون من طفرة مؤذية أو طفرة في مورثات مستقبلات الاستروجينات أو إنزيم الأروماتاز *aromatase*.
- ♦ يقترح Merker و Cutler إعطاء جرعات ضعيفة من GC ($8\text{mg/m}^2/\text{j}$) بالاشتراك مع 9 ألفا-فلودروكورتيزول، وبشكل خاص إعطاء GC مع مضادات الأندروجين مثل Flutamide، ومع مضادات الأروماتاز مثل التستولاكتون.
- ♦ إن النتائج على المدى القصير مشجعة ولكنها تحتاج إلى التأكيد بإجرائها على المدى الطويل، لقد أظهر الأطباء في فرنسا أن استخدام استيان ميدروكسي بروجسترون ثم استيان السيروترون أكثر فعالية على النمو ولكن من أجل جرعات لا تؤدي إلى فرط حمل وزني هام.

5 - استئصال قشر الكظر الثنائي الجانب:

- بما أن محاولات استئصال قشر الكظر الدوائي العلاجي بالكيوتوكوناзол لم تكن مقنعة بسبب الأخطار الشديدة للسمية الكبدية، فقد اقترح حالياً، بروتوكول علاجي ياجراء الاستئصال ثنائي الجانب لقشر الكظر (ويفضل إجراء ذلك في السنوات الأولى من الحياة) لدى المرضى المصابين بالشكل التقليدي FC متماثل اللواقح أو متخالف اللواقح الذي يلغي أي نشاط أو فعالية 21-hydroxylase.

د - الحالات الخاصة للأشكال غير التقليدية:

- إن FNC مستقلة بذاتها ويجب ألا تجمع مع FC (النمط التقليدي). والمسماة "بالأشكال المذكورة النقية". حيث تبقى فعالية 21-hydroxylase كافية لتجنب خطر عدم حدوث معاوضة.
- لا يزداد الرنين أبداً من أجل نفس النمط الوراثي، يتغير النمط الظاهري في الواقع بحسب حساسية الشخص إلى فرط إفراز أندروجينات قشر الكظر.
- تبقى بعض الحالات لا عرضية لأنها تستقلب زيادة الأندروجينات ولا تحولها إلى تستوسترون.
- بالمقابل في الأشكال العرضية التي تشخص غالباً في العمر 8 سنوات نتيجة الشعرانية المبكرة، فإن خطر تأثر النمو لدى الفتيات وتأثير الوظيفة المبيضية يتطلب البدء بالمعالجة مباشرة.
- لا توجد أي دراسة حالياً تركز على النمط غير التقليدي FNC من أجل تقدير فعالية و فائدة المعالجة، بالمقابل من الواضح أن هدف المعالجة هو فقط تجنب نتائج فرط الأندروجينية لأن الوظائف القشرية السكرية والمعدنية متأثرة بشكل ضئيل جداً.
- إذاً فعند تأكيد FNC نتيجة الدراسة الجزيئية، يجب إجراء المعالجة بجرعات قليلة من الهيدروكورتيزون بالاشتراك مع مضادات الأندروجين، أو بدونها، ولكن بجرعات ضعيفة لتجنب فرط الحمل الوزني.
- إن المشكلة الحالية هي ما يجب القيام به في حالة FNC اللاعرضي الذي يشخص قبل عمر 7 سنوات أثناء إجراء الدراسة الجزيئية العائلية.

- ♦ هل تجب المعالجة مع وجود خطر فرط الكورتيزولية، مع معرفتنا أن FNC يمكن أن يبقى لا عرضياً أو انتظار الأعراض الأولى.

III - الحالات السريرية الأخرى:

أ - نتائج فقدان الملح على النمو:

1 - فقدان الملح "المفرد أو النقي":

- ♦ يمكن أن يتظاهر نقص الألدوستيرون البدني، في السنوات الأولى من الحياة، بتأخر مفرد في الطول والوزن، حتى في غياب أي توازن شاردي من غط نقص الكلور وفرط البوتاسيوم وهذه الأعراض ناتجة بشكل خاص عن نقص الألدوستيرون المعتدل لأن المرضى الحاملين للأشكال الشديدة يظهرون بشكل مبكر أكثر وضوحاً لتأخر فقدان الملح (إقياءات، إسهال، فقدان الوزن، التجفاف).
- ♦ ومن هنا تأتي أهمية قياس الشوارد البولية للبحث عن ضياع شوارد الصوديوم (تركيز شوارد الصوديوم أقل 135 mEq/l ونسبة K^+Na^+ البولي أكبر من 1 = فقدان ملح بولي) ومعايرة الألدوستيرون والرينين البلازمي في كل حالة تأخر نمو غير مفسر.
- ♦ تشير القيم المنخفضة للألدوستيرون مع القيم المرتفعة للرينين إلى نقص الألدوستيرون حقيقي نتيجة عيب مفرد في اصطناع الألدوستيرون. وهذا يتعلق بمرض ينتقل عن طريق صبغي جسدي متح نادر يدعى عوز اصطناع الألدوستيرون.
- ♦ تشير القيم المرتفعة للألدوستيرون والرينين إلى عوز الدوستيرون كاذب ولادي (خُلقي).
- ♦ تسمح المعالجة بالإعطاء الفموي للمح الطعام، التي تعوض خسارة الصوديوم، باسترداد سريع للطول وإنذار جيد للطول النهائي.

2 - خسارة الملح المترافقة مع عدم الكفاية الشاملة لقشر الكظر:

- ♦ يجب تصحيح خسارة الملح، في جميع الحالات، بإعطاء الملح من أجل توازن العلاج.
- ♦ في حالات قصور قشر الكظر كما في داء أديسون أو نقص التنسج الخلقي لقشر الكظر، تستطب إضافة القشرانيات المعدنية خاصة لدى الرضع والأطفال الصغار

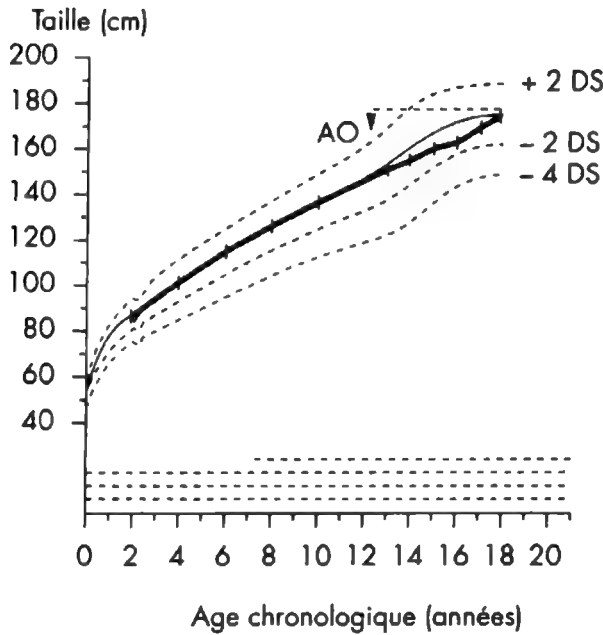
الذين هم الأكثر تأثراً بفقدان الملح فيما يتعلق بالتوازن المائي الشاردي وتوازن النمو الطولي-الوزني.

- ♦ بالمقابل، أثبتنا فيما سبق أن القشرانيات المعدنية لا غنى عنها في الأشكال التقليدية لعوز 21 هيدروكسيلاز، لأنها تخفض جرعات GC وبالتالي تحسن إنذار الطول.

ب - اشتراك قصور قشر الكظر مع تأخر البلوغ:

- ♦ يحدث لدى 25% من النساء المصابات بداء أديسون الناتج عن المناعة الذاتية قصور مبيضي. إن انقطاع الطمث البدئي هو التظاهر الأكثر شيوعاً للمرض في عمر الطفولة.
- ♦ إن وجود الأعراض الأخرى للمناعة الذاتية الغدية (قصور جارات الدرق، التهاب الغدة الدرقية، السكري المعتمد على الإنسولين) أو غير الغدية (الإصابة بالمبيضات البيض، سوء الامتصاص، البهاق وهو مرض يتميز بظهور بقع بيضاء على البشرة، فقر الدم، التهاب الكبد) هي العلامة الأولى للتشخيص الذي يمكن إثباته بوجود الأضداد المبيضية النوعية الجائلة.
- ♦ إن ترافق قصور قشر الكظر مع قصور الخصيتين نادر جداً ويُلاحظ بشكل خاص في اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي من النمط I، و بشكل خاص داء المبيضات البيض و قصور جارات الدرق ويعتبر تأخر البلوغ برهاناً تشخيصياً قوياً جداً على نقص التنسج الخلقي لقشر الكظر المرتبط بالصبغي X.
- ♦ يترافق هذا المرض الوراثي الذي لا يصيب إلا الفتيان في أغلب الأحيان مع عوز في موجهات الأقنود يتعلق بالضرورة بـ LH.
- ♦ إن العلامات السريرية الرئيسية الأخرى هي: غياب الخصية cyptorchidie وإثبات وجود حالات عائلية يحمل تشارك أمراض متعددة أخرى متعلقة بالصبغي X (عوز الغليسيرول كيناز، اعتلال Duchenne العضلي) وذلك في إطار تناذر المورثات المتجاورة أو المتلاصقة.
- ♦ لقد أُثبت أن نقص التنسج الخلقي لقشر الكظر الذي يترافق مع قصور قندي ناتج عن قصور موجهات الأقنود، يتسبب عن طفرات في مورثة DAX-1، التي تتوضع في المنطقة Xp 21.

- ♦ ينتمي البروتين DAX-1 إلى عائلة البروتينات النووية التي تتميز بأنها الوحيدة التي تحوي على جزء C انتهائي، ولكنها تختلف في جزئها الانتهائي N.
- ♦ لكن ما زالت طريقة عمل هذا البروتين غير معروفة. ما روابطه؟ ما الدور الذي يلعبه في تطور قشر الكظر ومحور الوطاء-النخامي-الأقنأة؟. يبدو أنه يؤثر عن طريق ارتباطه كدبوس ببني AND التي تتوضع في منطقتي المحرّضة والمنطقة المحرّضة لمورثات أخرى مثل STAR، وأن له فعلاً مثبطاً ومضاداً لـ SF1 (عامل النسخ الذي يعبر عن نفسه في النسخ نفسها).



شكل 6-10: منحني النمو لطفل مصاب بنقص النسيج الخلقي لقشر الكظر المرتبط بالصفي X. إن سرعة النمو منتظمة، ونلاحظ عدم حدوث أي تسارع في عمر البلوغ الطبيعي وهذا يرتبط مع حالة عدم بلوغ كامل.

AO: العمر العظمي Age Osseux.

ج - اختلالات فرط الأندروجين ذي المنشأ القشري كظري عدا اضطرابات الاصطناع الهرموني:

1 - نور الشعرانية الجنسية المبكرة في النمو:

- ♦ إن الشعرانية الكظرية adrénarche في فترة ما قبل البلوغ وحول البلوغ هي قبل كل شيء علامة على البلوغ، وتتوافق الشعرانية الكظرية مع زيادة كبيرة ومتزايدة في إفراز الستيرويدي أندروستيرون DHA و DHAS من قشر الكظر.
- ♦ ويتم الحديث عن الشعرانية الكظرية عندما تحدث زيادة الأندروجين القشري كظري بشكل أبكر من العمر الاعتيادي. وتسمى هذه الحالة عندما ترافق مع نمو أشعار العانة بالشعرانية المبكرة prémature pubarche إذا حدثت قبل عمر 8 سنوات لدى الفتاة وعمر 9 سنوات لدى الفتى. تكون القيم البلازمية للأندروجينات الأخرى طبيعية.
- ♦ كما يكون العمر العظمي متقدماً بشكل بسيط لدى الأطفال المصابين بالشعرانية المبكرة دون أن يؤدي ذلك إلى تعديل هام في سرعة النمو ولا تحريض مبكر للبلوغ.
- ♦ تصاب الفتاة بنسبة عشر أضعاف ما يصاب الفتيان، وبشكل عام لا يوجد استجابة علاجي خاص.
- ♦ يبدو أن الاختلاط الوحيد في بعض الحالات هو تطور داء الكيسات المبيضية المتعددة في عمر المراهقة. إن المشكلة الأساسية هي التشخيص التفريقي مع ورم مفرز للأندروجين.

2 - البلوغ المبكر الكاذب ذو المنشأ الورمي:

- ♦ تفرز حوالي 80% من أورام قشر الكظر لدى الأطفال الأندروجين لوحده أو بالاشتراك مع GC. يمثل ازدياد سرعة النمو الهيكلي وعلامات الاسترجال (شعرانية عانية، شعرانية إبطية، فرط شعرانية، جلد دهني، حب الشباب) الأعراض الرئيسية التي تكشف فرط الأندروجين لدى كلا الجنسين.

- توجد أحياناً براهين سريرية وأخرى متعلقة بالنمو تؤيد المنشأ الورمي: سرعة كبيرة جداً للنمو، زيادة كبيرة في حجم البظر clitoris والقضيب، تقدم واضح جداً في العمر العظمي يتخطى العمر الطولي. تؤخذ هذه المعطيات بعين الاعتبار، ويقوم علم البيولوجيا وتقنيات التصوير بوضع العناصر النهائية لتوجيه التشخيص. يقدم الجدول 10-1 العلامات الهرمونية وتأثيراتها على النمو والنضج العظمي والتطور في أمراض قشر الكظر المختلفة التي تؤدي إلى البلوغ المبكر الكاذب وفرط الأندروجين.

	Clinique			Biologie				
	VC	AO	Virilisation	17-OH-P	Testo.	$\Delta 4$	SDHA	S
Formes tardives d'HCS								
Déficit en 21-OH	///	///	+	///	///	///	///	N
Déficit en 11-OH	///	///	+	///	///	///	///	///
Déficit en 3 β ol (filles)	N ou ///	N ou ///	Pilosité pubienne	///	///	///	///	N
Prémature pubarche	N	N	Pilosité pubienne	N	N	N	///	N
Corticosurrénalome	///	///	+++	N ou ///	///	///	///	N

VC : vitesse de croissance ; AO : âge osseux ; 17-OH-P : 17-OH-progesterone ; Testo. : testostérone ; $\Delta 4$: $\Delta 4$ -androsténedione ; SDHA : sulfate de déhydroépiandrostérone ; S : 11-désoxcortisol ; 21-OH : 21-hydroxylase ; 11-OH : 11 β -hydroxylase ; 3 β ol : 3 β ol-déshydrogénase ; N : normal.

جدول 10-1: التشخيص التفريقي لبلوغ مبكر كاذب ذو منشأ كظري

المراجع

1. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys.] Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 478-82.
2. Apter D, Biltzow TL, Laughlin GA, Yen sse. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins.] Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 940-9.
3. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use of Greulich-pyle hand standards.] Pediatr 1952 ; 40 : 432-41.
4. Biro FM, Lucky A W, Huster GA, MorrisonJA. Pubertal staging in boys.] Pediatr 1995 ; 127 : 100-2.
5. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. Endocr Rev 1988 ; 9 : 467-88.
6. Brauner R, Malandry F, Fontoura M, Prevot C, Souberbielle JC, Rappaport R. Idiopathic central precocious puberty in girls as a model of the effect of plasma estradiol level on growth, skeletal maturation and plasma insulin-like growth factor I. Horm Res 1991 ; 36 : 116-20.
7. Brauner R. Croissance pubertaire. Facteurs endocriniens. Ann Pediatr 1995 ; 42 : 424-9.
8. Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. AJDC 1987 ; 141 : 562-4.
9. Cutler GB, Cassorla FG, Ross JL, Pescovitz OH, Barnes KM, Comite F et al. Pubertal growth: physiology and pathophysiology. Recent Prog Horm Res 1986 ; 42 : 443-70.
10. Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, Keenan BS. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion.] Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1217-23.
11. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford Univ Press; 1959.
12. Jakacki RI, Kelch RP, Sauder SE, Lloyd JS, Hopwood N], Marshall]e. Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children.] Clin Endocrinol Metab 1982 ; 55 : 453-8
13. Karasik A, Pariente C, Kauschansky A. Insulin-like growth factor-I and IGF binding protein-3 remain high after GnRH analogue therapy in girls with central precocious puberty. Clin Endocrinol (OxD 1996; 45 : 7-12.
14. Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. Endocr Rev 1992 ; 13 : 281-98.
15. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog Horm Res 1980 ; 36 : 53-88.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969 ; 44 : 291-303.
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970 ; 45 : 13-23.
18. Martha PM, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys.] Clin Endocrinol Metab 1989 ; 69 : 563-70.
19. Merimee TJ, Russel B, Quinn S, Riley W. Hormone and receptor studies: relationship to linear growth in childhood and puberty.] Clin Endocrinol Metab 1991 ; 73 : 1031-7.
20. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys.] Clin Endocrinol Metab 1990 ; 71 : 1251-8.
21. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk 1M, Loriaux DL, Cutler GB]r. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. N Engl] Med 1983 ; 309 : 1104-6.

21. Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni e. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 272-8.
22. Sempe A, Pedron G, Roy-Pernot MP. Auxologie, methode et sequences. Paris: Laboratoires Theraplix ; 1979.
23. Sizonenko PC, Paunier 1. Hormonal changes in puberty III : correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 ; 41 : 894-904
24. Smith EP, Boyd J, Franck GR, Takabashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1056-61.
25. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976 ; 3 : 109-26
26. Ahirna RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in nonnal female mice. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 391-5.
27. Andre C, Le Bihan B, Kalifa G. Echographie pelvienne de l'enfant. *Feuil Rad* 1984; 24 : 137-245.
28. Andre C, Kalifa G. Echographie pelvienne de l'enfant. In: Ardaens Y, Guerin B, Coquel P, ed. *Echographie en pratique gynecologique*. Paris: Masson; 1995 : 57-78.
29. Apter D, Blitzow TL, Laughlin GA, Yen sse. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 940-9.
30. Azziz R, Zacur HA. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenemia : screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 577-8.
31. Azziz R, Dewailly D, Overbach D. Non classic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 810-5.
32. Azziz R. The clinical spectrum of congenital adrenal hyperplasia in adolescence and adulthood. In : Stanhope R, ed. *Adolescent endocrinology (Serono symposia)*. Bristol: Bioscientifica ; 1998 : 79-84.
33. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez-Gonzalez ML, Fawe L, Franchimont P. Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. *Honn Res* 1992; 38 Suppl 1: 97-105.
34. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez-Gonzalez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty: sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D aspartate receptors. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1736-44.
35. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez-Gonzalez M, Franchimont P. The hypothalamic mechanism of the onset of puberty. In: Savage MO, Bourguignon JP, Grossman AB, eds. *Frontiers in paediatric neuroendocrinology*. Blackwell Scientific Publications 1993 ;1-8.
36. Bouvattier C, Tato L, Carel JC, Bougneres PF, Chaussain J1. Les tumeurs testiculaires a cellules de Leydig de l'enfant. A propos de trois observations. In: Chaussain JL, Roger M, Bougneres PF, Carel JC, ed. *Pathologie gonadique et pubertaire*. Paris: PubliFusion; 1997 : 183-92.
37. Brauner R, Hauschild MC, Pariente D, Thibaud E, Rappaport R. Place de l'échographie dans le diagnostic, les indications thérapeutiques et la surveillance des pubertés precoces centrales. *Arch Fr Pediatr* 1986 ; 43 : 601-6.
38. Brauner R, Limal JM, Rappaport R. Puberte nonnale et pathologique. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*. *Pediatrie*, 4107-B-10-7. 1987 : 14 p.
39. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zandeifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 415-20.
40. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsch PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (OxD)* 1995 ; 42 : 135-40.
41. Bronson FH. Food-restricted prepubertal female rats: rapid recovery of luteinizing hormone pulsing with excess food and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1986 ; 118 : 2483-7.
42. Bruce J, Gough De. Long tenn follow up of children with testicular tumours: surgical issues. *Br J Urol* 1991 ; 67 : 429-33.

43. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg P *et al.* Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 [sous presse].
44. Chaussain JL, Savage MO, Nahoul K, Brijioui A, Canlorbe P, Job JC. Hypothalamopituitary-gonadal maturation in male central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Ox)* 1978 ; 8 : 437-44.
45. Chaussain JL, Lemerle J, Roger M, Canlorbe P, Job JC. Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. *J Pediatr* 1980 ; 97 : 607-9.
46. Chaussain JL, Bost M, Roger M. Taille définitive des pubertés précoces. *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 368-70.
47. Chehab F, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in nonnal female mice treated with leptin. *Science* 1997 ; 275 : 88-90.
48. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998 ; 392 : 398-401.
49. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH, Hench KD, Shawker T, Dwyer A *et al.* Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1115-9.
50. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB. Long term testolactone therapy for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 647-51.
51. Feuillan PP, Jones J, Ross JI. Growth hormone hypersecretion in a girl with McCune-Albright syndrome: comparison with controls and response to a dose of long-acting somatostatin analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1357-60.
52. Forest MG. Pituitary gonadotropin and sex steroid secretion during the first two years of life. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the onset of puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 451-78.
53. Forest MG, Ducharme JR. Gonadotropic and gonadal hormones. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 100-20.
54. Foster DL, Ebling FJP, Micka AF, Vannerson LA, Bucholtz DC, Wood RI *et al.* Metabolic interfaces between growth and reproduction. I. Nutritional modulation of gonadotropin, prolactin, and growth hormone secretion in the growth-limited female lamb. *Endocrinology* 1989 ; 125 : 342-50.
55. Fragoso MC, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MC, Marcondes JA, Araujo LM *et al.* Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2074-8.
57. Franco I, de Zegher F. Adrenarche and foetal growth. *Pediatr Res* 1997 ; 41 : 440-2.
59. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N, Leonidas Jc. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 246-9.
60. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970 ; 169 : 397-9.
61. Garibaldi LR, Aceto T, Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretion in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol* 1993 ; 128 : 345-50.
62. Germak JA, Knobil E. Control of puberty in the rhesus monkey. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the onset of puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 69-81.
63. Gromoll J, Partsch CJ, Simoni M, Nordhoff V, Sippel WG, Nieschlag E *et al.* A mutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 476-80.
64. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998 : 1509-625.
65. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 182-6.
66. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MY, Koch CG *et al.* Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in Office Settings Network. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 505-12.

67. Holland FJ, Fishman L, Bailey JD, Fazekas AT A. Ketokonazole in the management of precocious puberty non responsive to LHRH analog therapy. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1023-8.
68. Ibanez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA *et al.* Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 254-7.
69. Ibanez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M *et al.* Postpubertal outcome in girls diagnosed with premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 1599-603.
70. Ibanez L, Potau N. Long-term sequelae of premature adrenarche and pubarche. *In* : Stanhope R, ed. *Adolescent endocrinology (Serono symposia)*. Bristol: Bioscientifica ; 1998 : 85-92.
71. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced foetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3558-62.
72. Job JC, Chaussain JL, Garnier PE. The use of luteinizing hormone-releasing hormone in pediatric patients. *Horm Res* 1977 ; 8:171-87.
73. Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. *In* : Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert M1. *Control of the onset of puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 620-68.
74. Kleiter GB, Kelch RP. Clinical review. Effects of gonadotropin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 331-4.
75. Koobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980 ; 36 : 53-88.
76. Kremer H, Mariman E, Otten BJ, Moll GW Jr, Stoelinga GB, Wit JM *et al.* Cosegregation of missense mutations of the luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1779-83.
77. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekckine C *et al.* Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 224-31.
78. Lahlou N, Roger M. Les analogues des peptides hypothalamiques. Mode d'action et indications thérapeutiques. *In*: Chaussain JL, Roger M. *Actualités en endocrinologie pédiatrique: hypothalamus et hypophyse*. Paris: SEPE ; 1992 : 35-61.
79. Laue L, Chan WY, Hsueh AJW, Kudo M, Hsu SY, Wu SM *et al.* Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 1906-10.
80. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL *et al.* The treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Eng J Med* 1989 ; 320 : 496-502.
81. Limal JM. Syndromes paraneoplasiques endocriniens. *In* : Chaussain JL, Roger M, Bougneres P, Carel Jc. *Actualités en endocrinologie pédiatrique : tumeurs et glandes endocrines*. Paris: Publi-Fusion ; 1998 : 41-60.
82. Lipton A, Demers LM, Harvey HA, Kambic KB, Grossberg H, Brady C *et al.* Letrozole (CGS20267). A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. *Cancer* 1995 ; 75 : 2132-8.
83. Lumbroso S, Caubel C, Raingeard I, Sultan C. Activating Gsa mutations: analysis of 43 DNAs from patients presenting with signs of McCune-Albright syndrome. A collaborative study. *Horm Res* 1998 ; 50 Suppl3 : 21. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A *et al.* Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3239-45.
84. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1066-70.
85. Marui S, Latronico AC, Arnhold J, Castro M, Elias LL, Moreira AC *et al.* Mutations in the type II 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase gene in girls with premature pubarche [abstract]. *In* : *The 80th Annual Meeting of the Endocrine Society* ; June 24-27. New Orleans : The Endocrine Society Press; 1998.
86. Mathivon L, Carel JC, Coutant R, Derome P, Adamsbaum C, Bougneres P *et al.* Maladie de Cushing chez l'enfant. Résultats thérapeutiques. *Arch Pédiatr* 1997 ; 4 : 521-8.

87. Mendonca BB, Russel AJ, Vasconcelos Leite M, Arnhold JJ, Bloise W, Wajchenberg BL *et al*. Mutation in 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase type II associated with pseudohermaphroditism in males and premature pubarche or cryptic expression in females. *J Mol Endocrinol* 1994 ; 12 : 119-22.
88. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ *et al*. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997 ; 387 : 903-7.
89. Morel Y, La Selve H, Chatelain P, Perez J, Varenne JP, de Peretti E *et al*. Interet du dosage des gonadotrophines urinaires en endocrinologie pediatrique. *Arch Fr Pediatr* 1985 ; 42 : 579-85.
90. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1251-8.
91. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2260-5.
92. Palmert MR, Radovick S, Boepple P A. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1091-6.
93. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 11-4.
94. Paul DL, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan S1. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 546-51.
95. Pescovitz OH, Hensch KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 : 474-9.
96. Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. Follow-up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 346-52.
97. Pienkowski C, Lumbroso S, Bieth E,
98. Sultan C, Rochiccioli P, Tauber M. Recurrent ovarian cyst and mutation of the Gs α gene in ovarian cyst fluid cells: what is link with McCune-Albright syndrome? *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 1019-21.
99. Pomarede R, Czernichow P, Finidori J,
100. Pfister A, Roger M, Kalifa G *et al*. Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: an attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients. *J Pediatr* 1982 ; 101 : 374-8.
101. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr* 1991 ; 80 : 852-8.
102. Proos LA, Karlberg J, Hofvander Y,
103. Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of indian girls adopted in Sweden. II. Catch-up growth and final height. *Indian J Pediatr* 1991 ; 58 : 105-14.
104. Proos LA. Anthropometry in adolescence: secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Horm Res* 1993 ; 39 Suppl 3 : 18-24.
105. Reiter EO, Fuldauer VG, Root AW. Secretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr* 1977 ; 90 : 766-70.
106. Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine (Baltimore)* 1996 ; 75 : 171-84.
107. Roger M, Chaussain JL, Blacker C, Feinstein MC. Les tumeurs de l'enfant secretant de la choriongonadotrophine. *Ann Med Interne (Paris)* 1984 ; 135 : 381-4.
108. Roger M, Lahlou N, Couzinet B, Chaussain JL, Bouchard P, Schaison G. Quantitative aspects of Gn-RH analogue action on gonadotropin secretion. *In: Bouchard P, Haour F, Franchimont P, Schatz B, eds. Paris: Elsevier; 1990 : 129-43*
109. Roger M, Lahlou N, Chaussain JL. Le test à la LHRH en pediatrie. *In: Chaussain JL, Roger M, ed. Actualites en endocrinologie pediatrique : hypothalamus et hypophyse. Paris: SEPE ; 1992 : 105-21.*

110. Root A, Steinberger E, Smith K, Steinberger A, Russ D, Somers L *et al.* Isosexual pseudoprecocity in a 6 years old boy with a testicular interstitial cell adenoma. *J Pediatr* 1972 ; 80 : 264-8.
111. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. *In*: Kaplan SA, ed. *Clinical pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1990 : 259-323.
112. Rosenthal SM, Egli CA, Grumbach MM, Montalvo JM, Gondos B. Gonadotropin-independent male-limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations: familial testotoxicosis. *J Pediatr* 1985 ; 106 : 33-40.
113. Sakkal-Alkaddour H, Zhang L, Yang X, Chang YT, Kappy M, Slover RS *et al.* Studies of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated 15-steroids levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3961-5.
114. Schedewie HK, Reiter EO, Beitins IZ. Testicular Leydig cells hyperplasia as a cause of familial sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52 : 271-8.
115. Scully R, Mark E, McNeel Y. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 496-502.
116. Shenker A, Laue L, Kogusi S, Merendino JJ Jr, Minegishi T, Cutler GB Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993 ; 365 : 652-4.
117. Sizonenko PC. Precocious puberty. *In*: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 387-403.
118. Solish SB, Goldsmith MA, Voutilainen R, Miller WL. Molecular characterization of a Leydig cell tumor presenting as congenital hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 1148-52.
119. Stanhope R, Adams J, Brook CGD. Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. *Acta Paediatr* 1985 ; 74 : 454-5.
120. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotropin pulsatility and pelvic ultrasound distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986 ; 145 : 190-4.
121. Stanhope R, Brook CGD. Premature thelarche variant: a new condition of sexual maturation? *Acta Endocrinol* 1990 ; 123 : 481-6.
122. Taviere V, Roussel B, Lallemand D. Techniques d'exploration radiologique. *In*: Salomon Y, Thibaud E, Rappaport R, ed. *Gynecologie medico-chirurgicale de l'enfant et de l'adolescente*. Paris: Doin ; 1992 : 77-93.
123. Toubianc JE, Landier F, Andre C. Le developpement isole des seins avant la puberte. *Gynecologie* 1987 ; 38 : 146-7.
124. Toubianc JE. Les variantes du developpement pubertaire normal. *In*: Chaussain JL, Roger M, Bougneres P, Carel JC, ed. *Actualites en endocrinologie pediatrique : pathologie gonadique et pubertaire*. Paris: PubliFusion; 1997 : 249-60.
125. van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940-1984. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 278-80.
126. Virdis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M *et al.* Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998 ; 78 : 152-4.
127. Weinstein ME, Shenker A, Gedman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1688-95.
128. Weitzman ED, Boyar RM, Kapen S, Hellman L. The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man. *Recent Prog Horm Res* 1975 ; 31 : 399-441.
129. Wierman ME, Rivier JE, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 1989 ; 124 : 272-8.
130. Wildt L, Marshall GR, Knobil E. Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. *Science* 1980 ; 207 : 1373-5.
131. Williamson EA, Johnson S, Foster S, Kendall-Taylor P, Harris PE. G protein gene mutations in patients with multiple endocrinopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1702-5.
132. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1033-5.

134. Yano K, Hidaka A, Saji M, Polymeropoulos MH, Okuno A, Kohn LD *et al.* A sporadic case of male-limited precocious puberty has the same constitutively activating point mutation in luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene as familial cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1818-23.
135. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, Uehara Y, Niikawa N, Ito M *et al.* A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr* 1991 ; 80 : 984-7.
136. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A, Bayley-Pinneau, RocheWainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr* 1978 ; 93 : 749-55
137. Aittomaki K, Diegez Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J *et al.* Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995 ; 82 : 959-68.
138. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O *et al.* Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3722-6.
139. Albanese A, Stanhope R. Investigation of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 43 : 105-10.
140. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S *et al.* Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Ox£)* 1993 ; 39 : 35-43.
141. [Conte FA, Grumbach MM, Ito V, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of pseudohermaphroditism hypergonadotropic hypogonadism and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1287-92.
142. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Eur J Pediatr* 1991 ; 150 : 708-12.
143. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1109-12.
144. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G *et al.* Mutations in the GnRH receptor: a novel cause of hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1597-602.
145. Hardelin JP, Levilliers J, Young J, Pholsena M, Legouis R, Kirk J *et al.* Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 827-37.
146. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 107-34.
147. Ito Y, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM, Simpson ER. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 11673-7.
148. Kremer H, Kraaij R, Toledo SP, Post M, Fridman JB, Hayashida CY *et al.* Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 160-4.
149. Kulin HE, Bwibo N, Mutie D, Santner SJ. The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development. *Am J Dis Child* 1974 ; 127 : 48-55.
150. Kulin HE. Delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3460-4.
151. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJP, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W *et al.* Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 507-12.
153. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnour AB, Vu KY, van Lingen BL *et al.* Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations of the follicle stimulating hormone α -subunit gene. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 607-11.
154. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML *et al.* Measurements of serum müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with non palpable gonads. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1480-6.
155. Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P *et al.* Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995 ; 267 : 1828-31.

156. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G *et al.* Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the α -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 83-6.
157. Parker KL, Schimmer BP. The roles of the nuclear receptor steroidogenic factor 1 in endocrine differentiation and development. *Trends Endocrinol Metab* 1996 ; 7 : 203-7.
158. Prader A. Delayed adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 ; 4 : 143-5.
159. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1749-54.
160. Soules MR, Merrigiola MC, Steiner RA, Clifton DK, Toivola B, Bremner WJ. Short term fasting in normal women: absence of effects on gonadotropin secretion on the menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 725-31.
161. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar. Lymphocytic hypophysitis : clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 2302-11.
162. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY *et al.* An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46 XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3850-4.
163. Warren MP. Amenorrhea in endurance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75 : 1393-7.
164. Warren MP. Effects of undernutrition on reproductive function in the human. *Endocr Rev* 1983 ; 4 : 363-77.
165. Weiss J, Alexrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JJ. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the α -subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 179-83.
166. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α hydroxylase/17, 20-Lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991 ; 12 : 91-108.
167. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 353-8.
168. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 478-82.
169. Albertsson-Wikland K, Price DA. Pubertal development in children treated with growth hormone. In: KIGS, ed. Biannual report 1993, nO 10. KIGS International Board, Kabi Pharmacia Peptides Hormones. Stockholm: KIGS ; 1993 : 19-26.
170. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Methods of evaluating spontaneous growth hormone secretion. In: Ranke MB, ed. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. Mannheim: JJ Verlag Pub; 1992 : 76-101.
171. Albertsson-Wikland K. Demographic information. In : KIGS, ed. Biannual report 1994, nO 11. KIGS International Board, Kabi Pharmacia Peptides Hormones. Stockholm: KIGS; 1994: 3-14.
172. Blizzard RM, Thompson RG, Baghdassarian D, Kowarski A, Migeon CJ, Rodriguez A. The interrelationship of steroids, growth hormone and other hormones on pubertal growth. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, eds. The control of the onset of the puberty. New York: John Wiley & Son; 1974 : 342.
173. Blum WF. Insulin-like growth factors and their binding proteins. In: Ranke MB, ed. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. Mannheim : JJ Verlag Pub; 1992 : 102-18.
174. Bougneres PF. Deficits en hormone de croissance: vue generale. *Medecine/therapeutique* 1996 ; 2 Suppl 2 : 66-84.
175. Brauner R, Adan L, Souberbielle Jc. Deficit idiopathique en hormone de croissance: marqueurs du diagnostic. *Medecine/sciences* 1994 ; 10 : 696-700.
176. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M *et al.* Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 1284-9.
177. Cassorla F, Mericq V, Eggers M, Avila A, Garcia C, Fuentes A *et al.* Effects of luteinizing hormone-releasing hormone analog-induced pubertal delay in growth hormone (GH)-deficient children treated with GH : preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3989-92.
178. Cemeroglu AP, Barkan AL, Kletter GB, Beitins IZ, Foster CM. Changes in serum immunoreactive and bioactive growth hormone concentrations in boys with advancing puberty and in response to a 20-hour estradiol infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2166-71.

179. Clark P A, Rogol AD. Growth hormones and sex steroid interactions at puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ; 25 : 665-81. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1152-5.
180. Gourmelen M, Pham-Huu-Trung NT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979 ; 13 : 221-4.
181. Laron Z, Zarel R, Pertzalan A. Puberty in Laron type dwarfism. *Eur J Pecliatr* 1980 ; 134 : 79-83. Longobardi S, Merola B, Pivonello R, Di Rella F, Di Somma C, Colao A et al. Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1244-7.
182. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 537-41.
183. Martha PM Jr, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 336-44.
184. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3689-98. Nicolino M, Chatelain P. Complications endocriniennes des tumeurs cerebrales de l'enfant. *Pediatric* 1991 ; 46 : 109-19.
185. Penny R, Blizzard RM. The possible influence of puberty on the release of growth hormone in 3 males with apparent growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1972 ; 34 : 82-4.
186. Preece MA. Making a rational diagnosis of growth-hormone deficiency. *J Pediatr* 1997 ; 131 : S61-4.
187. Ranke MB, Lindberg A. Pubertal growth in patients with idiopathic growth hormone deficiency. *In* : KIGS, ed. Biannual report 1993, n° 10. KIGS International Board, Kabi Pharmacia Peptides Hormones. Stockholm: KIGS ; 1993 : 27-36.
188. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1532-40.
189. Rosenfeld RG. Evaluation of growth and maturation in adolescence. *Pediatr Rev* 1982 ; 4 : 175-83.
190. Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni C. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 272-8.
191. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1056-61.
192. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 352-6.
193. Weill J, Syuckens C, Ponte C. L'insuffisance somatotrope transitoire. Etude retrospective. *Pediatric* 1990 ; 45 : 327-32.
194. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 955-8.
195. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996 : 58-63.
196. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rissoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 1994 ; 4 Suppl1 : 7-13.
197. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J et al. The french triptorelin study group. Final height after slowrelease triptorelin treatment for precocious puberty: implications for the age at discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84(6) : 1973-8.
198. Federman DD. Life without estrogen. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1088-9.

199. Frank GR. The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. *Acta Paediatr* 1995 ; 84 Suppl16 : 627-30.
200. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 955-8.
201. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996 : 58-63.
202. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rissoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl1 : 7-13.
203. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg] et al. The french triptorelin study group. Final height after slowrelease triptorelin treatment for precocious puberty: implications for the age at discontinuation of treatment.] *Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84(6) : 1973-8.
204. Federman DD. Life without estrogen; *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1088-9.
205. Frank GR. The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. *Acta Paediatr* 1995 ; 84 Suppl 6 : 627-30.
206. Frisch H, Riedl S, Waldhor T. Computedaied estimation of skeletal age and comparison with bone age evaluations by the method of Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse. *Pediatr Radiol* 1996 ; 26 : 226-31.
207. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
208. Gross GW, Boone JM, Bishop DM. Pediatric skeletal age: determination with neural networks. *Radiology* 1995 ; 195 : 689-95.
209. Ilich JZ, Hangartner TN, Skugor M, Roche AP, Goel PK, Matkovic V. Skeletal age as a determinant of bone mass in preadolescent females. *Skeletal Radiol* 1996 ; 25 Suppl15 : 431-9. McGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach MM, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998 ; 49 Suppl 1 : 2-8.
210. Ilich JZ, Hangartner TN, Skugor M, Roche AF, Goel PK, Matkovic V. Skeletal age as a determinant of bone mass in preadolescent females. *Skeletal Radiol* 1996 ; 25 Suppl 5 : 431-9.
211. McGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach MM, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998 ; 49 Suppl 1 : 2-8.
212. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1056-61.
213. Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2-20 years old population. *Bone* 1995 ; 14 : 3S-39S.
214. Amizuka N, Warshawsky H, Henderson JE, Goltzman D, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related peptide depleted mice show abnormal epiphyseal cartilage development and altered endochondral bone formation. *J Cell BioI* 1994 ; 126 : 1611-23.
215. Amling M, Neff L, Tanaka S, Inoue D, Kuida K, Weir E et al. Bcl2lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signalling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development.] *J Cell BioI* 1997 ; 136 : 205-13.
216. Barnard R, Haynes KM, Werther GA, Waters MJ. The ontogeny of growth hormone receptors in the rabbit tibia. *Endocrinology* 1988 ; 122 : 2562-9.
217. Blanchard O, Tsagris L, Rappaport R, DuvalBeaupere G, Corvol MT. Age-dependent responsiveness of rabbit and human cartilage cells to sex steroids in vitro. *J Steroid Biochem Mol BioI* 1991 ; 40 : 711-6.
218. Brauner R, Malandry F, Fontoura M, Prevot C, Souberbielle JC, Rappaport R. Idiopathic central precocious puberty in girls as a model of the effect of plasma estradiol level on growth, skeletal maturation and plasma IGF-I. *Horm Res* 1991 ; 36 : 116-20.
219. Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L, Blanchard O, Rappaport R. Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex. *Endocrinology* 1987 ; 120 : 1422-9.

220. Corvol MT, Blanchard O, Tsagris I. Bone and cartilage responsiveness to sex steroids.] Steroid Biochem Mol BioI 1992 ; 43 : 415-8. Dayani N, Corvol MT, Robel P, Eychemme B, Moncharmont B, Tsagris L *et al.* Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes : influence of age.] Steroid Biochem Mol BioI 1988 ; 31 : 351-6.
221. Demarquay D, Dumontier MF, Tsagris L, Bourguignon], Hintz RL, Corvol MT. Stimulation by GH of IGF-I proforms synthesized by rabbit chondrocytes cultured with bFGF in serum-free medium. Exp Cell Res 1992 ; 202 : 412-22.
222. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. Cell 1994 ; 84 : 911- 21.
223. Edmonson SR, Werther GA, Russel A, LeRoith D, Roberts CT, Beck F. Localization of growth hormone receptor binding protein mRNA during rat foetal development: relationship to IGF-I mRNA. Endocrinology 1995 ; 136 : 4602-9.
224. Eyre DR, Wu JJ, Niyibizi C. The collagens of bone and cartilage: molecular diversity and supramolecular assembly. In: Chen DV, Glorieux FH, Martin TJ, eds. Calcium regulation and bone metabolism. Amsterdam: Elsevier; 1990 : 188-94.
225. Farnum CE, Wilsman NJ. Condensation of hypertrophic chondrocytes at the chondro-osseous junction of growth plate cartilage in yucatan swine: relationship to long bone growth. Am] Anat 1999 ; 186 : 346-58.
226. Fisher LW, Termine JD, Young MF. Deduced protein sequences of bone small proteoglycan I (biglycan) shows homology with proteoglycan II (decorin) and with several nonconnective tissue proteins on a variety of species.] BioI Chern 1989 ; 264 : 4571-6.
227. Frantz AG, Rabkin MT. Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. J Clin Endocr Metab 1965 ; 25 : 1470-80.
228. Hunziker EB, Hermann W, Schenk RK. Physiological mechanisms adopted by chondrocytes in regulating longitudinal bone growth in rats. J Physiol 1989 ; 414 : 55-71.
229. Isaksson O. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. Science 1982 ; 216 : 1237-9.
230. Jingushi S, Scully SP, Joyce ME, Sugioka Y, Bolander ME. Transforming growth factor α and Kato Y, Iwamoto M. Fibroblast growth factor is an inhibitor of chondrocyte terminal differentiation. J BioI Chem 1990 ; 265 : 5903-9.
231. Kirsch T, von der Mark K. Ca⁺⁺ binding properties of type X collagen. FEBS Lett 1991 ; 294 : 149-52.
232. Kuiper GGJM, Carlsson BO, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson Set *al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . Endocrinology 1997 ; 138 : 863-70.
233. Kusec V, Virdi AS, Prince R, Triffitt JT. Localization of estrogen receptor- α in human and rabbit skeletal tissues. J Clin Endocr Metab 1998 ; 83 : 2421-8.
234. Laron Z, Sarel R, Pertzelan A. Puberty in Laron type dwarfism. Eur J Pediatr 1980 ; 134 : 79-83.
235. Lewinson D, Silbermann H. Chondroclasts and endothelial cells collaborate in the process of cartilage Lewinson D, Bialik G, Hochberg Z. Differential effects of hypothyroidism on the cartilage and the oestrogenic process in the mandibular condyle: recovery by growth hormone and thyroxine. Endocrinology 1994; 135: 1504-10.
236. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A *et al.* PTHrP receptor in early development and Indian-Hedgehogregulated bone growth. Science 1996 ; 273 : 663-6.
237. Luo G, D'Souza R, Hogue D, Karsenty G. The Matrix Gla Protein gene is a marker of chondrogenesis cell lineage during mouse development. J Bone Miner Res 1995 ; 10 : 325-34.
238. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR *et al.* Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997 ; 386 : 80-1.
239. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and physiological role of estrogens. J Clin Endocr Metab 1995 ; 80 : 3689-98.
240. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. Er β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett 1996 ; 392 : 49-53.
241. Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. J Cell BioI 1991 ; 113 : 981-6.

242. Nazatsky E, Schwartz Z, Boyan BD, Soskolne W A, Ornoy A. Sex dependent effects of 17 β -estradiol on chondrocyte differentiation in culture. *J Cell Physiol*1993 ; 154 : 359-67.
243. Onoe Y, Miyaura C, Ohta H, Nozawa S, Suda T. Expression of estrogen receptor in rat bone. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4509-12.
244. Paech K, Webb P, Kuiper G, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner P *et al.* Differential ligand activation of estrogen receptors ER- α and ER at APM1 sites. *Science* 1997; 277 : 1508-10.
245. Postel-Vinay MC, Corvol MT, Lang F, Guyda H, Posner B. Receptors for insulinlike growth factors in rabbit articular and growth plate chondrocytes in culture. *Exp Cell Res* 1983 ; 148 : 105-16.
246. Prader A. Hormonal regulation of growth and the adolescent growth spurt. *In* : Grumbach MM, Sizonenko P, Aubert M, eds. *Control of the onset of puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 534-46.
247. Rosenberg LC, Buckwalter JA. Cartilage proteoglycans. *In*: Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC, eds. *Cartilage biochemistry*. New York: Raven Press; 1986 : 39-57.
248. Rosner IA, Manni A, Malesud q, Boja B, Moskowitz RW. Estradiol receptors in articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1982 ; 4 : 1378-82.
249. Ross JL, Cassoria FG, Skerda MC, Valk IM, Loriaux DL, Cutler GB. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1983 ; 3 : 1104-6.
250. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B *et al.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in man. *N England J Med* 1994 ; 361 : 1056-61.
251. Somjen D, Weisman Y, Mor Z, Harell A, Kaye AM. Regulation of proliferation of rat cartilage and bone by sex steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991 ; 40 : 717-23.
252. Takahashi Y, Corvol MT, Tsagris L, Carrascosa A, Bok S, Rappaport R. Testosterone metabolism in prepubertal rabbit cartilage. *Mol Cell Endocrinol* 1984 ; 35 : 15-24.
253. Upholt WE. The type II collagen gene. *In* : Olsen BR, Nimni ME, eds. *Molecular biology: collagen*. Vol 4. Boca Raton: CRC Press; 1989 : 31-49.
254. von Figura K, Hasilik A. Lysosomal enzymes and their receptors. *Am Rev Biochem* 1986 ; 55 : 167-93
255. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM, Tabin CJ. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian-Hedgehog and PTHrP-related protein. *Science* 1996 ; 273 : 613-21.
256. Yamaguchi Y, Mann D, Ruoslahti E. Negative regulation of TGF β by the proteoglycan decorin. *Nature* 1990 ; 346 : 281-4.
257. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS *et al.* Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99 : 391-5.
258. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E *et al.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996 ; 32 : 250-2.
259. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
260. Argente J, Caballo N, Barrios V, Munoz MT, Pozo J, Chown J *et al.* Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axes in patients with anorexia nervosa : effect of short and long term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2084-92.
261. Bailly D. Recherche epidemiologique, troubles du comportement alimentaire et conduites de dependance. *Encephale* 1993 ; 19 : 285-95.
262. Bailly D. Angoisse de separation chez l'enfant et l'adolescent. Etat des connaissances cliniques, therapeutiques, devenir 11 l'age adulte. Paris: Doin ; 1997.
263. Bailly D. Troubles du comportement alimentaire et adolescence. *In* : Flament M, Jéammet P, ed. *La boulimie : enjeux et perspectives*. Paris: Masson (11 paraitre). Bailly D, Regnaut N, Danel T, Parquet P] *et al.* Troubles du comportement alimentaire : des liens etroits avec la toxicomanie et certaines formes d'alcoolisme. *Ann Psychiatr* 1991 ; 6 : 41-50.
264. Bailly D, Servant D, Dervaux A, Parquet P] *et al.* Troubles du comportement alimentaire : des liens etroits avec la depression. *Cah Sexol Clin* 1989 ; 15 : 42-9.
265. Balligand JL, Brichard JM, Brichard V, Desager JP, Lambert M. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa : loss of circadian rythm and unresponsivness to short-term feeding. *Eur J Endocrinol*1998 ; 138 : 415-20.

266. Baranowska B, Wasilewska H, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K *et al.* Neuropeptide Y, galanin and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997 ; 46 : 1384-9.
267. Besançon G. Signification et pronostic de l'anorexie mentale. *Rev Neuro-Psychiat* 1969 ; 25 : 3-21.
268. Beaumont PJV, Chambers TL, Rouse L, Abraham SF *et al.* The diet composition knowledge of patients with anorexia nervosa. *J Hum Nutr* 1981 ; 35 : 265-73.
269. Bohus B, Kovacs GL, de Weid D. Oxytocin, vasopressin and memory: opposite effects on consolidation and retrieval processes. *Brain Res* 1978 ; 157 : 414-7.
270. Bouvard MP, Bouchez J, Bailly D, Villette JM, Ravadot A, Mouren-Simeoni MC *et al.* Beta-endorphin in anorexia nervosa. Biological bases for an addiction model and new pharmacotherapies. XIXth Collegium international neuro-psychopharmacologicum congress; 1994 ; Washington DC, USA. Abstract in *Neuropsychopharmacology* 1994 ; 10 : 80s.
271. Boyar RM, Hellman LD, Roffwarg H, Katz J, Zumoff B, O'Connor J *et al.* Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1977 ; 296 : 190-3.
272. Boyar RM, Katz J. Twenty-four hour gonadotropin secretory patterns in anorexia nervosa. *In* : Vigersky RA, ed. *Anorexia nervosa*. New York: Raven; 1977 : 177-87.
273. Brewerton TD, Jimerson DC. Studies of serotonin function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996 ; 62 : 31-42.
274. Britton DR, Koob GR, Rivier J, Vale W. Intraventricular corticotropin releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sci* 1982 ; 31 : 363-7.
275. Bruch H. L'enigme de l'anorexie. Paris: PUF ; 1979.
276. Brusset B. Psychopathologie de l'anorexie mentale. Paris: Dunod ; 1998.
277. Casanueva FF, Borras CG, Burgera B, Murnais C, Fernandez M, Devesa J *et al.* Steroids and neuroendocrine function in anorexia nervosa. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1987 ; 27 : 635-40.
278. Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Vipeino R, Considine RV, Caro JF *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem Mol Med* 1997 ; 60 : 116-20.
279. Casper RC, Chatterton RT Jr, Davis JM. Alterations in serum cortisol and its binding characteristics in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 ; 49 : 406-11.
280. Chabrol H. L'anorexie et la boulimie de l'adolescente. Paris: PUF ; 1994.
281. Checkley SA, Grass IB, Thompson C, Corn T, Robinson P *et al.* The GH response to clonidine in endogenous depression. *Psychol Med* 1981 ; 16 : 773-7.
282. Chehab FF, Lime ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous ob female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 318-20.
283. Chiodera P, Volpi R, Caprelli L, Marches C, d'Amato L, de Ferri A *et al.* Effects of estrogen or insulin-induced hypoglycemia on plasma oxytocin levels in bulimia and anorexia nervosa. *Metabolism* 1991 ; 40 : 1226-30.
284. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AB, Chrnyk BA, Surwit RS *et al.* Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996 ; 380 : 677.
285. Considine RV, Simma M, Heiman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 292-5.
286. Consoli S, Jeammet Ph. L'épidémiologie de l'anorexie mentale. *Sem Hop Paris* 1984 ; 30 : 2139-43.
287. Danziger V, Mukamel M, Zehari A, Dinari G, Mimouni M. Stunting of growth in anorexia nervosa during the prepubertal and pubertal period. *Isr J Med Sci* 1994 ; 30 : 581-4.
288. Demaret A. Ethologie et psychiatrie. Bruxelles : Pierre Mardagat ; 1979.
289. Demitrack MA, Kalogeras KT, Altemus M, Gold PW *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid measure of arginine vasopressin secretion in patients with bulimia nervosa and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 1277-83.
290. Demitrack MA, Lesem MP, Listwack SJ, Brandt MA, Jimerson DC, Gold PW *et al.* CSF oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa : clinical and pathophysiologic considerations. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 882-6.
291. de Weid T. The influences of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides in the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Neuropharmacology* 1965 ; 4 : 157-67.

292. Dwyer S. Nutritional aspects of anorexia nervosa and bulimia. *In* : Emmett SCD, ed. Theory and treatment of anorexia nervosa and bulimia. Biomedical, sociocultural and psychological perspectives. New York: Brunner Mazel Publ ; 1985 : 20-50.
293. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohber PF, Thuras P, Bowers CY *et al*. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 791-5.
294. El Kholy M, Job JC, Chaussain JI. La croissance des adolescents anorexiques. *Arch Pediatr* 1986 ; 43 : 35-40.
295. Erikson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996 ; 381 : 415-21.
296. Estour B, Pugeat M, Lang F, Lejeune H, Broutin E, Pellet J *et al*. Rapid escape of cortisol from suppression in response to IVdexamethasone in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 ; 33 : 45-52.
297. Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF *et al*. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and in non specific eating disorders correlate with body mass index but are independent of respective disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 46 : 289-93.
298. Fichter MM, Pirke KM, Holsboer F. Weight loss causes neuroendocrine disturbances: experimental studies in healthy starving subjects. *Psychiatry Res* 1986 ; 17 : 61-72.
299. Flament M. Epidemiologie des troubles des conduites alimentaires. *In*: Rouillon F, Lepine JP, Terra JL, ed. Epidemiologie psychiatrique. Paris: JP Gouereou- IEEP ; 1995 : 211-30.
300. Freczka E, Davis KL. The opioid models in psychiatric research. *In* : Nemeroff CB, ed. Neuropeptides and psychiatric disorders. Washington DC: American Psychiatric Press; 1981 : 169-91.
301. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimal weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974 ; 185 : 949-51.
302. Garcia-Rubi E, Vasquez-Aleman D, Mendez Jp, Salinas JL, Garza-Flores J, Ponce-de-Leon S *et al*. The effects of opioid blockade and Gn RH administration upon luteinizing hormone secretion in patients with anorexia nervosa during the stages of weight loss and weight recovery. *Clin Endocrinol* 1992 ; 37 : 520-8.
303. Garfinkel PE, Garner DM. Anorexia
304. nervosa: a multidimensional perspective. New York: Brunner Mazel Publ ; 1982.
305. Garfinkel PE, Moldofsky H, Garner DM. The stability of perceptual disturbances in anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979 ; 9 : 703-8. Garner DM. Cognitive therapy for anorexia nervosa. *In*: Brownell KD, Foreyt JP, eds. Handbook of eating disorders. Physiology, psychology and treatment of obesity, anorexia nervosa and bulimia. New York: Basic Books; 1986 : 301-27.
306. Ghigo E, Arvat E, Gianotti L, Nicolosi M, Valetto MR, Avagnina S *et al*. Arginine but not pyridostigmine, a cholinesterase inhibitor, enhances the GH RH induced rise in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1994 ; 36 : 689-95.
307. Gianotti L, Arvat E, Valetto MR, Ramunni J, Di Vitto L, Maccagno B *et al*. Effects of beta-adrenergic agonists and antagonists on the growth hormone response to growth hormone releasing hormone in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998 ; 43 : 181-7.
308. Gillberg C, Rasta A. Gillberg Ie. Anorexia nervosa : physical health and neurodevelopment at 10 and 21 years. *Dev Med Child Neurol* 1994 ; 36 : 567-75.
309. Girard e. Hospitalisation et psychotherapie de l'anorexie mentale. *Psychiatr Enfant* 1978 ; 21 : 519-560.
310. Girardin E, Gardsud-Chodet M, Dechaud H, Lejeune H, Carrier E, Tourniaire J *et al*. Glucocorticoid receptors in lymphocytes in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991 ; 35 : 9S-13S.
311. Giusti A, Foppiani L, Ponzani P, Luttica CM, Fauyene J, Valenti S *et al*. Hexarelin is a stronger GH releasing peptide than GH RH in normal cycling women but not in anorexia nervosa. *Endocrinol Invest* 1997 ; 20 : 257-63.
312. Giusti M, Torre R, Traverso L, Cavagnaro P, Altanasio R, Giordano G *et al*. Endogenous opioid blockade and gonadotropin secretion : role of pulsatile luteinizing hormone releasing hormone administration in anorexia nervosa and weight loss amenorrhea. *Fertil Steril* 1988 ; 49 : 797-801.

313. Gold PW, Chrousos G, Kellner E, Post R, Roy A, Avgerinos PG *et al*. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin releasing factor. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 619-27.
314. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PG, Nieman LK, Galluci WT, Kaye WH *et al*. Abnormal hypothalamic pituitary function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight corrected patients. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1335-42.
315. Gold PW, Kaye WH, Robertson GL, Eber M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 1117-23.
316. Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS, Chasalow F, Shebendach J, Freedman SM *et al*. Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescent with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 655-60.
317. Grinspoon S, Kuhck MT, Askari H, Landt MI, Lee K, Anderson E *et al*. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3861-4.
318. Grossman A. Brain opiates and neuroendocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 12 : 725-31.
319. Gwirtsman HE, Kaye WH, George PT. Control of peripheral ACTH and cortisol levels in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 61-9.
320. Hebebrand J, Van der Heyden J, Devos R, Kopp W, Herpertz S, Remschmidt T *et al*. Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995 ; 346 : 1624-5. Herzog DB, Keller MB, Lavori PW. Outcome
321. in anorexia nervosa and bulimia nervosa. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1988 ; 176 : 131-43.
322. Hill KK, Hill DB, McClain MP, Hum
323. phries LL, McClain CJ. Serum insulin-like growth factor-I concentrations in the recovery of patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 12 : 475-8.
324. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MB *et al*. The distal axes of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism* 1992 ; 41 : 106-12.
325. Hoek HW. The incidence and prevalence of anorexia nervosa in primary care. *Psychol Med* 1991 ; 21 : 455-60.
326. Hoffman L, Halmi K. Comorbidity and course of anorexia nervosa. *Psychiatr Clin North Am* 1993 ; 2 : 129-44.
327. Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Comorbidity of eating disorders and substance abuse. Review of the literature. *Int J Eat Disord* 1994 ; 16 : 1-34.
328. Holland AS, Hall A, Murray R, Russell GFM, Crisp AH. Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br J Psychiatry* 1984 ; 145 : 414-9.
329. Holsboer F. The endocrinology of mental disease. In: Grossman A, ed. *Clinical endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1998 : 1096-113.
330. Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N *et al*. The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 62 : 319-24.
331. Hsu LKG. Is there a disturbance in body image in anorexia nervosa ? *J Nerv Ment Dis* 1982 ; 170 : 305-7.
332. Isager T, Brinch M, Kreiner S, Tolstrup K *et al*. Death and relapse in anorexia nervosa : survival analysis of 151 cases. *J Psychiatr Res* 1985 ; 19 : 515-21.
333. Jeammet Ph, Corcos M, Agman G. Troubles des conduites alimentaires. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*. Psychiatrie, 350-A-10. 1994 : 37 p.
334. Jeammet Ph, Gorge A. Une forme de thérapie familiale : le groupe de parents. *Psychiatr Enfance* 1980 ; 23 : 587-635.
335. Kaptein EM, Grieb DA, Wheeler WS, Nico1off J *et al*. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical non thyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 53 : 764-71.
336. Katz JL, Boyar RM, Roffwarg H, Hellman L, Weiner H. LH-RH responsiveness in anorexia nervosa : intactness despite prepubertal LH pattern. *Psychosom Med* 1977 ; 39 : 241-51.

337. Kaye WH, Berettini W, Gwirtsman H, Chretien M, Gold PW, George DT et al. Reduced cerebrospinal fluid levels of proopiomelanocortin related peptides including endorphin in anorexia nervosa. *Life Sci* 1987 ; 41 : 2147-55.
338. Kaye WH. Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to the state of nutrition, adrenal function and intensity of depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 203-8.
339. Kaye WH, Pickar D, Naber D, Ebert MH et al. Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 643-5.
340. Kaye WH, Berettini W, Gwirtsman H, George DT et al. Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 147 : 548-56.
341. Kirilke, Nishiwaki S, Nagata T, Kawakita Y. Gonadotropin response to LH RH in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1988 ; 779 : 420-6.
342. Kopp W, Blum WF, Ziegler A, Mathiak K, Lubert H, Herpertz S et al. Serum leptin and body weight in females with anorexia nervosa. *Horm Metab Res* 1998 ; 30 : 272-5.
343. Laxenaire M. Anorexie mentale et thérapies de groupe. In : Venisse JL, Bailly D, ed. *Addictions: quels soins?* Paris: Masson; 1997: 216-25.
344. Leibowitz JF, Hor L. Endorphinergic and alpha noradrenergic system in the paraventricular nucleus. Effects on eating behavior. *Peptides* 1982 ; 3 : 421-8.
345. Lesem MD, Berettini WH, Kaye W, Kaye WH, Jimerson DC et al. Measurement of CSF dynorphin A 1-8 immunoreactivity in anorexia nervosa and normal weight bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1991 ; 29 : 244 -52.
346. Lesem MD, Kaye WH, Bissey G, Jimerson DC, Nemeroff CD et al. Cerebrospinal fluid TRH in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1994 ; 35 : 48-53.
347. Mantzoros C, Fliers JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa. Correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1845-51.
348. Marchi M, Cohen P. Early childhood eating behaviors and adolescent eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990 ; 29 : 112-7.
349. Marshall JC, Kelch RP. Low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa : a model of human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 ; 49 : 712-8.
350. Maugars Y, Prost A. L'ostéoporose dans l'anorexie mentale. *Presse Med* 1994 ; 23 : 156-8.
351. Minuchin S, Rosman RL, Baker L. Psychosomatic families, anorexia nervosa in context. Cambridge: Harvard University Press; 1978. Mitchell JE. Anorexia nervosa : medical and psychological aspects. In: Brownell KP, Foreyt JP, eds. *Handbook of eating disorders. Physiology, psychology and treatment of obesity, anorexia and bulimia*. New York: Basic Books; 1986 : 247-65.
352. Moller-Madsen S, Nystrup J. Incidence of anorexia nervosa in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1992 ; 86 : 197-200.
353. Nielsen S. Evaluation of growth in anorexia nervosa from serial measurements. *J Psychiatr Res* 1985 ; 19 : 227-30.
354. Nussbaum MP, Baird D, Sonnenblick M, Cowan K, Shenker IR. Short stature in anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1985 ; 6 : 453-5.
355. Nussbaum MP, Blethen SL, Chasalow FT, Jacobson MS, Shenker IR, Feldman J et al. Blunted growth hormone responses to clonidine in adolescent girls with anorexia nervosa. Evidence for an early hypothalamic defect. *J Adolesc Health Care* 1990 ; 11 : 145-8.
356. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Williams, eds. *Textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998 : 517-664.
357. Parazzi M, Uby ED. An "autoaddiction" « opioid model of chronic anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1986 ; 5 : 191-210.
358. Patton GC. Mortality in eating disorders. *Psychol Med* 1988 ; 18 : 947-51.
359. Pellet S, Lang F, Estour B, Chazot L, Lafond F et al. Les troubles du comportement alimentaire. Paris: Masson; 1993.
360. Pellemounter MZ, Cullen M, Baker T, Hecht R, Winters D, Boone T et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995 ; 269 : 540-3.

361. Pfeiffer A, Herz A. Endocrine action of opioids. *Horm Metab Res* 1984 ; 16 : 386-97.
- Pfeiffer RJ, Lucas AR, Ilstrup DM. Effects of anorexia nervosa on linear growth. *Clin Pediatr (Phila)* 1986 ; 25 : 7-12.
362. Pirke KM. Twenty-four hour sleep-wake pattern of plasma LH in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Cph)* 1979 ; 92 : 123-8.
363. Poudat FX. Approche cognitive comportementale des addictions. In: Venisse JL, Bailly D, ed. *Addictions: quels soins ?* Paris:Masson; 1997 : 151-72..
364. Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, Fort P, Marks-Katz M. Fear of obesity. A cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 513-8.
365. Rivest S, Rivier e. The role of corticotropin releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocr Rev* 1995 ; 16 : 177-99.
366. Rock CL, Yager J. Nutrition and eating disorders : a primer for clinicians. *Int J Eat Disord* 1987 ; 6 : 267-80.
367. RosenJC, Reiter J, Orosan P. Assessment of body image in eating disorders with the body dysmorphic examinations. *Behav Res Ther* 1995 ; 33 : 77-84.
368. Russel GFM, Checkley SA, Robinson PH. The limited role of drugs in the treatment of anorexia and bulimia nervosa. In: Carruba MO, Blundell JE, eds. *Pharmacology of eating disorders. Theoretical and clinical development.* New York: Raven Press; 1986 : 151-67.
369. Sahu AI, Kalra PS, Kalra SP. Food deprivation and ingestion induces reciprocal changes in cerebropeptide Y in the paraventricular nucleus. *Peptides* 1988 ; 9 : 83-6.
370. Savastano S, Tomaselli AP, Valentino I, Luciano A, Gigante M, Randazzo G et al. Changes in the glycosylation pattern of circulating gonadotropins after acute administration of gonadotropin releasing hormone in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 1998 ; 138 : 76-81.
371. Scacchi M, Pincelli AL, Caumo A, Tomasi P, Delitala G, Baldi G et al. Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3225-9.
372. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. *Ann Intern Med* 1977; 97 : 760-8.
373. Schwabe AM, Lippe BM, Chang RJ, Pops MA, Yager J et al. Anorexia nervosa. *Ann Int Med* 1981 ; 94 : 371-81.
374. Selvini-Palazzoli M, Cirillo S, Selvini M, Sorrentino AM et al. *Les jeux psychotiques dans la famille.* Paris: ESF ; 1990.
375. Siever LJ, Uhde 1W, Silberman ET, Jimerson DR, Aloï JA, Post RM et al. Growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic responsiveness in affective disordered patients and controls. *Psychiatry Res* 1982 ; 6 : 171-83.
376. Sobanski E, Hiltmann WD, Blanz B, Klein M, Schmidt MH. Pelvic ultrasound scanning of the ovary in adolescent anorectic patients at low weight and after weight recovery. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 6 : 207-11.
377. Steinhausen HC, Rauss Mason C, Seidel R. Follow-up studies of anorexia nervosa : a review of four decades of outcome research. *Psychol Med* 1991 ; 21 : 447-54.
378. Steinhausen He. Follow-up studies of anorexia nervosa : a review of research findings. *psychol Med* 1983 ; 13 : 239-89.
379. Stephens 1W, Basinki M, Bristow PR, BlueValleskey JM, Burgett SG, Craft L et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of leptin. *Nature* 1995 ; 377 : 530-3.
380. Stoving RK, Vinten J, Handberg A. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Ox!)* 1998 ; 48 : 761-8.
381. Strober M. Stressful life events associated with bulimia in anorexia nervosa. Empirical findings and theoretical speculations. *Int J Eat Disord* 1984 ; 3 : 3-16.
382. Strober M. Family genetic studies. In: Halmi KA, ed. *psychobiology and treatment of anorexia nervosa.* Washington DC : American Psychiatric Press; 1992 : 61-76.
383. Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone (GH) releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rythm of GH secretion. *Endocrinology* 1984 ; 115 : 1952-7.
384. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994 ; 15 : 80-101.
385. Travaglini P. Some aspects of hypothalamic pituitary function in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Cph)* 1976 ; 81 : 252-62.

386. Vandereycken W, Depreitere L, Probst M. Body oriented therapy for anorexia nervosa patients. *Am J Psychother* 1989 ; 41 : 252-8. Vandereycken W, Probst M, van Bellinghen M. Treating the distorted body experience of anorexia nervosa patients. *J Adolesc Health Care* 1992 ; 13 : 403-5.
387. Venisse S1. L'anorexie mentale. Paris: PUF ; 1983.
388. Vigersky RA, Loriaux DL, Andersen AE, Mecklenburg RS, Vaitukatis J1. Delayed pituitary response to LRF and TRF in patients with anorexia nervosa and with secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 ; 43 : 893-900.
389. Walsh BT, Katz SL, Kream J, Fukushima DK, Weiner H, Zumoff B *et al.* The production rate of cortisol declines during recovery from anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* ; 53 : 203-5.
390. Walsh BT. Pharmacological treatment. *In* : Halmi KA, ed. *psychobiology and treatment of anorexia and bulimia nervosa*. Washington DC : American Psychiatric Press; 1992 : 329-40.
391. Wentz AC, Jones GS, Sapp K. Pulsatile gonadotropin output in menstrual dysfunction. *Obstet Gynecol* 1976 ; 47 : 309-18.
392. Young E, Korszun A. psychoneuroendocrinology of depression. *Hypothalamic pituitary gonadal axis. Psychiatr Clin North Am* 1998 ; 21 : 309-23.
393. Yu WH, Kimura M, Walczewska K, Kanant S, McCann SM *et al.* Role of leptin in hypothalamic pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1023-8.
394. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone A, Leopold L, Friedman JM *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-32.
395. Zis AP. Effect of morphine on cortisol and prolactin secretion in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Ox)* 1989 ; 30 : 421-7.
396. Zumoff B, Walsh BT, Katz J, Levin J, Rosenfeld RSI, Kream J *et al.* Subnormal plasma dehydroepiandrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa : a second hormonal parameter of ontogenic regression. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 56 : 668-72.
397. Attanasio A, James D, Reinhardt R, Rekers Mombarg 1. Final height and long-term outcome after growth hormone therapy in Turner syndrome: results of a German multicentre trial. *Horm Res* 1995 ; 43 : 147-9.
398. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1062-71.
399. Bost M. Les enjeux de la féminisation dans le syndrome de Turner. *Arch Pediatr* 1995 ; 2 : 1035-7.
400. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay MC, Le Bouc Y. Syndrome de Turner: croissance staturo-pondérale et maturations osseuses spontanées. *Arch Pediatr* 1996 ; 3 : 313-8.
401. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain J1. Near normalisation of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1462-6.
402. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C *et al.* Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996 ; 134 : 568-75.
403. de Schepper J, Craen M, Massa G, Heinrichs C, Maes M, Du Caju M *et al.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome: one versus two daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 489-94.
404. Donaldson MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome-current uncertainties and future strategies. *Horm Res* 1997 ; 48 Suppl 5 : 35-44.
405. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. *PHOG*, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 1341-7.
406. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 147-58.
407. Haeusler G, Schmitt K, Bhimel P, Plochl E, Waldhor T, Frisch H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 1408-14.
408. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 1156-9.

409. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latarche L, Studd J. Ovocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 279-85.
410. Massa G, Otten BJ, de Muinck KeizerSchrama SM, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Vulsma T *et al.* Treatment with two growth hormone regimens in girls with Turner syndrome: final height results. Dutch Growth Hormone Working Group. *Horm Res* 1995 ; 43 : 144-6.
411. Massa G, Maes M, Heinrichs C, Vandeweghe M, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Influence of spontaneous or induced puberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner's syndrome. *Coo Endocrinol (Oxt)* 1993 ; 38 : 253-60.
412. Naeraa RW, Nielsen J, Kastrup KW. Growth hormone and 17 β -oestradiol treatment of Turner girls-2-years results. *Eur J Pediatr* 1994 ; 153 : 72-7.
413. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1810-3.
414. Price WH, Clayton JF, Collyer S, de Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol and Community Health* 1986 ; 40 : 97-102.
415. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey. *Horm Res* 1994 ; 42 : 90-4.
416. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A *et al.* Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome [see comments]. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 54-63.
417. Rati S, Moore WV, van Vliet G, Kaplan SL. Growth stimulating effects of human growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986 ; 109 : 944-9.
418. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J *et al.* Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1995 ; 44 : 172-6.
419. Rochiccioli P, Battin J, Bertrand AM, Bost M, Cabrol S, Le Bouc Y *et al.* Study of final height in Turner's syndrome. Ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1994 ; 83 : 305-8.
420. Rongen-Westerlaken C, van Es A, Wit JM, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drayer NM *et al.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome. Impact of injection frequency and initial bone age. *Am J Dis Child* 1992 ; 146 : 817-20.
421. Ross JL, McCauley E, Roeltgen D, Long L, Kushner H, Feuillan P *et al.* Self-concept and behavior in adolescent girls with Turner syndrome: potential estrogen effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 926-31.
422. Ross JL, Long LM, Skerda MC, Cassorla F, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Growth response relationship between growth hormone dose and short-term growth in patients with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 63 : 1028-33.
423. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996 ; 23 : 1749-54.
424. Sculerati N, Oddoux C, Clayton CM, Lim JW, Oster H. Hearing loss in Turner syndrome. *Laryngoscope* 1996 ; 106 : 992-7.
425. Sempe M, Hansson Bondallaz C, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 122 years. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 862-9.
426. Spoudeas HA, Motta RM, Stanhope R, Hindmarsh PC, Brook CGD. Therapeutic options for promoting growth in the Turner syndrome. In : Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: Elsevier; 1993 : 323-6.
427. Sylven L, Hagenfeldt K, Magnusson C, von Schoultz B. Psychological functioning in middle-aged women with Turner syndrome. In : Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: Elsevier; 1993 : 163-7.
428. Taback SP, Collu R, Deal CL, Salisbury S, Dean HJ *et al.* Does growth-hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? *Lancet* 1996 ; 348 : 25-7.
429. Takano K *et al.* Growth hormone treatment in Turner syndrome: results of a multicentre study in Japan. The Committee for the Treatment of Turner Syndrome. *Horm Res* 1993 ; 39 Suppl 2 : 37-41.
430. Thibaud E. Traitement reproductif du syndrome de Turner. *Gynecologie* 1993 ; 1 : 195-7.

433. van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain JL, Price DA *et al.* Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. European Study Group. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 729-35.
434. van Teunenbroek A, de Muinck Keizer Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Delemarre-van de Waal HA *et al.* Yearly stepwise increment of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 4013-21.
435. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M, Craen M, van Vliet G, Heinrichs C *et al.* Growth-promoting effects of growth hormone and low dose estradiol in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 122-6.
436. Wilson R, Chu CE, Donaldson MD, Thomson JA, McKillop JH, Connor JM. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1996 ; 25 : 47-52.
437. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowski A, Lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in ovocyte donation. *Fertil Steril* 1996 ; 65 : 1249-52.
438. Argemi J, Badia J. A new computerised method for the assessment of skeletal maturity in the newborn infant. *Pediatr Radiol* 1997 ; 27 : 309-14.
439. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 33-7.
440. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 133(4) : 390-8.
441. Body JJ, Chanoine JP, Dumon JC, Delange F. Circulating calcitonin levels in healthy children and subjects with congenital hypothyroidism from birth into adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 565-7.
442. Boersma B, Otten BJ, Stoeltinga GB, Wit JM. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 362-7.
443. Boileau P, Rives S, Daubin C, Adamsbaum C, Toublanc JE. How to assess the bone age maturation in new-borns with congenital hypothyroidism. Relation with psychomotor development [abstract]. *Horm Res* 1997 ; 48 Suppl 2 : 160.
444. Bougneres PF, Job JC. Hyperthyroïdie de l'enfant et de l'adolescent. In : *Journées parisiennes de pédiatrie*. Paris: Flammarion; 1980 : 175-85.
445. Bongers-Schokking JJ, Colon EJ, Mulder PG, Hoogland RA, de Groot CJ, van den Brande JJ. Influence of treatment on the maturation of the somesthetic pathway in infants with primary congenital hypothyroidism during the first year of life. *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 73-8.
446. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994 ; 134(1) : 169-76.
447. Brook CGD. The effect of initial dose of thyroxine in congenital hypothyroidism on final height. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 47 : 655-6. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and thyroid function. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1072-8.
448. Casado de Frias E, Ruibal JL, Reverte F, Bueno G. Congenital hypothyroidism: auxological retrospective study during the first six years of age. *Clin Pediatr (Phila)* 1993 ; 32 : 426-32.
449. Chiesa A, Gruneiro de Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergada C. Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1994 ; 7 : 211-7.
450. Czernichow P. Effet des hormones thyroïdiennes sur la croissance et la maturation osseuse. In: Rochiccioli P, ed. *Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie*. Paris: Doin ; 1988 : 106-44.
451. de Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by foetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3127-30.
452. de Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Heinrichs C, van Vliet G, Malvaux P. Thyroid dysnononogenesis : severe hypothyroidism after normal neonatal thyroid stimulating hormone screening. *Acta Paediatr* 1992 ; 81 : 274-6.
453. Dickennan Z, de Vries I. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult heights, in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by neonatal screening programme for CHa longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 47 : 649-54.

454. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 222-7.
455. Fisher DA, Polk DH. Maturation of thyroid hormone actions. *In* : Delange F, Fisher DA, Glinoe D, eds. *Research in congenital hypothyroidism*. New York: Plenum Press ; 1989 : 61-75.
456. Fisher DA. Catch-up growth in hypothyroidism. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 632-5.
457. Fowden AL. Endocrine regulation of foetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995 ; 7 : 351-63.
- Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 133 : 646-53.
458. Gordon CM, Austin DJ, Radovick S, Laufer MR. Primary hypothyroidism presenting as severe vaginal bleeding in a prepubertal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997 ; 10 : 35-8.
459. Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994 ; 70 : 464-8.
460. Greenberg AH, Czernichow P, Reba RC, Blizzard RM. Observations on the maturation of thyroid function in early life. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 1790-803.
461. Heyerdahl S, Illicki A, Karlberg J, Kase BF, Larsson A. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 479-83.
462. Hnikova O. Rust u deti s poruchou cinnosti stitne zlazy. *Cas Lek Cesk* 1995 ; 134 : 170-2.
- Illicki A, Larsson A, Mortensson W. Neonatal skeletal maturation in congenital hypothyroidism and its pronostic value for psychomotor development at 3 years inpatients treated early. *Horm Res* 1990 ; 33 : 260-4.
463. Klaushofer K, Varga F, Glantschnig H, Fratzl-Zelman N, Czerwenka E, Leis H] et a/. The regulatory role of thyroid hormones in bone cell growth and differentiation. *J Nutr* 1995 ; 125 Suppl 7 : 1996S-2000S.
464. Kooh SW, Brnjac L, Erlich RM, Qureshi R, Krishnan S. Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996 ; 9 : 59-62.
465. Koop P, Kitajima K, Jameson J. Syndrome of resistance to thyroid hormones: insights into thyroid hormone action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996 ; 211 : 46-61.
466. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 816 : 280-4.
467. Langmann J. *Embryologie humaine*. Paris: Masson; 1972 : 258-65.
468. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 704-10.
469. Leger J, Czernichow P. Congenital hypothyroidism : decreased growth velocity in the first weeks of life. *Biol Neonate* 1989 ; 116 : 33-7.
470. Leger J, Czernichow P. Troubles du metabolisme phosphocalcique et osseux au cours des affections thyro"idiennes. *In* : Garabedian M, David L, Dumas R, Mallet E, ed. *Metabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez l'enfant*. Paris: Flammarion; 1993 : 131-6.
471. Malvaux P. Hyperthyroidism. *In* : Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins ; 1993 : 264-9.
472. Man EB, Reid WA, Hellegers AE, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy 3 : serum thyroxine binding prealbumin (TBP A) and thyroid binding globulin (TBG) of pregnant women aged 14 through 43 years. *Am J Obstet Gynecol* 1969 ; 103 : 338-47.
473. Morreale de Escobar G, Obregon M, Escobar del Rey F. Transfer of thyroid hormones from the mother to the foetus. *In* : Delange F, Fisher DA, Glinoe D, eds. *Research in congenital hypothyroidism*. New York: Plenum Press; 1989 : 79-94.
474. Moreno L, Ythier H, Loeuille GA, Lebecq MF, Dhondt J, Farriaux Jp. Etude de la croissance et de la maturation osseuse au cours de l'hypothyro"idie congenitale depistee en periode neonatale. *Arch Pediatr* 1989 ; 46 : 723-8.
475. Pierson M. Thyro"ide. *In* : Job JC, Pierson M, ed. *Endocrinologie pediatrique et croissance*. Paris: Flammarion ; 1978 : 119-81.
476. Pimentel-Filho FR, Ramos-Dias JC, Ninno FB, Facanha CF, Liberman B, Lengyel AM. Growth hormone responses to GH-releasing peptide (GHRP-6) in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (OxO)* 1997 ; 46 : 295-300.

477. Polak M, Leger J, Czernichow P. Hyperthyroidism du nouveau-né. In : Journées parisiennes de pédiatrie. Paris: Flammarion ; 1995 : 249-57.
478. Rakover Y, Weiner E, Shalev E, Luboshitsky R. Vaginal bleeding: presenting symptom of primary acquired primary hypothyroidism in a seven year-old girl. J Pediatr Endocrinol Metab 1993 ; 6 : 197-200.
479. Reeves SA, Bode HH, Crawford JD. Longterm growth in juvenile acquired hypothyroidism. N Engl J Med 1988 ; 318 : 599-602. Rochiccioli P, Dutau G, Despert F, Roge B, Sablayrolles B, Enjaume C. La surface des épiphyses du genou : index d'ancienneté de l'hypothyroidie neonatale. Arch Pediatr 1984 ; 41 : 329-32.
480. Scanlon MF, Issa BG, Dieguez C. Regulation of growth hormone secretion. Horm Res 1996 ; 46 : 149-54.
481. Sempe M, Rolland-Cachera MF. Croissance somatique (tables de référence et courbes des itinéraires). Lyon: Mèditations ; 1998.
482. Senecal J, Grosse MC, Vincent A, Simon JN. Maturation osseuse du fœtus et du nouveau-né. Arch Pediatr 1977 ; 34 : 424--38.
483. Shepard TH. Onset of function in the human foetal thyroid; biochemical and radioautographic studies from organ cultures. J Clin Endocrinol Metab 1967 ; 27 : 945-58.
484. Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G et al. Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism. J Endocrinol Invest 1996 ; 19 : 224-9.
485. Sugisaki T, Yamada T, Takamatsu K, Noguchi T. The influence of endocrine factors on the serum concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins. J Endocrinol 1993 ; 138 : 467-77.
486. Thorpe-Beeston J, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the foetus. N Engl J Med 1991 ; 324 : 532-6.
487. Toubanc JE, Job JC, Chaussain JL, Canlorbe P. Traitement des hypothyroïdies congénitales par la L-thyroxine en solution: posologie. Arch Pediatr 1983 ; 40 : 379-83.
488. Toubanc JE, Menahem A, Canlorbe P. Suivi longitudinal jusqu'à l'âge de 4 ans de 40 cas d'hypothyroïdie congénitale. In : Journées parisiennes de pédiatrie. Paris: Flammarion; 1986: 117-23.
489. Tsoka E, Karavanaki K, Mengreli C, Yiannakou L, Pantelakis S. Growth and puberty in early treated congenital hypothyroidism [abstract]. Horm Res 1997 ; 48 Suppl 2.
490. van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of overlap in pituitary feed-back. J Pediatr 1969 ; 57 : 416-35.
491. Usher RH, McLean FH. Intrauterine growth of live born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. J Pediatr 1969 ; 74 : 901-10.
492. Virtanen M, Perhentupa J. Bone age at birth and effect of hypothyroidism. Acta Paediatr 1989 ; 78 : 412-8.
493. Volpato CB, Nunes MT. Role of thyroid hormone in the control of growth hormone gene expression. Braz J Med Biol Res 1994 ; 27 (5) : 1269-72.
494. Vulsma T, Gons MH, Jan JM, de Vijder JM. Maternal-foetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989 ; 321 : 13-6.
495. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am 1996 ; 25(3) : 719-30.
496. Zeller J. L'hypothyroïdie primitive de l'enfant en dehors du dépistage en 1993. In : Chaussain JL, Roger M, ed. Actualité en endocrinologie pédiatrique : thyroïde et parathyroïde. Paris: SEPE ; 1993 : 83-92.
497. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescent. Pediatr Clin North Am 1990 ; 37 : 1273-95.
498. Bergstrand CG. Growth in congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatr 1966 ; 55 : 463-72. Buzi F, Bezante T, Brunori A, Notarangelo L, Ugazio A. pseudohypoadosteronism : report of a case presenting as failure to thrive. J Pediatr Endocrinol Metab 1995 ; 8 : 61-5.
499. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH agonist analogue. Ann NY Acad Sci 1993 ; 687 : 250-4.

500. David M, Ghali I, Gillet P, David L, Bertrand J, Francois R *et al.* Management of congenital adrenal hyperplasia by determination of plasma testosterone, 17-hydroxyprogesterone and adrenocorticotrophic hormone levels and plasma renin activity. A comparison with the classic method based on urinary steroid determination. *In*: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, ed. Congenital adrenal hyperplasia. Baltimore: University Park Press; 1977 : 183-94.
501. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Taille definitive chez 69 sujets atteints d'hyperplasie congenitale des surrenales par deficit en 21-hydroxylase. *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 363-7.
502. Esteban NY, Lougwin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC *et al.* Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 72 : 39-45.
503. Evans RM, Birnberg NC, Rosenfeld MG. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 7659-63.
504. Forest MG. La puberte surrenalienne. *Andrologie* 1997 ; 7 : 165-86.
505. Forest MG, de Peretti E, David M, Sempe M. L'adrenarchie joue-t-elle vraiment un role determinant dans le developpement pubertaire? *Ann Endocrinol (Paris)* 1982 ; 43 : 465-95.
506. Forest MG, Morel Y. Formes non classiques dites " tardives " du deficit en 21-hydroxylase: diagnostic differentiel avec les heterozygotes et conseil genetique. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1992 ; 33 : 303-17.
507. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3926-9.
508. Gounnellen M, Girard F, Binoux M. Serum somatomedin/insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with Cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 54 : 885-92.
509. Hughes IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 1399-404.
510. Job JC, Chaussain JL. The adrenals. *In*: Job JC, Pierson M, ed. Pediatric endocrinology. New York : John Wiley; 1981 : 275-346.
511. Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park HK, Cato ACB, Gebel S, Ponta H *et al.* Antitumor promotion of antiinflammation: down-modulation of AP-1 (fos/jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 1990 ; 62 : 1189-204.
512. Kowarski A, Finkelstein JW, Spaulding JS, Holman GH, Migeon CJ. Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia: a discussion of the theories in the pathogenesis of the salt losing form of the syndrome. *J Clin Invest* 1965 ; 44 : 1505-13.
513. La Selve H, Sempe M, Morel Y, Forest MG, de Peretti E, David M. L'acetate de medroxyprogesterone. Traitement d'appoint dans l'hyperplasie des surrenales par deficit en 21-hydroxylase. *Arch Pediatr* 1985 ; 42 : 511-6.
514. Leinung MC, Zimmernan D. Cushing's disease in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 ; 23 : 629-39.
515. Limal JM. Disorders of sodium metabolism. *In*: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P, ed. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 557-69.
516. Linder BL, Esteban NY, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassoda F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 892-6.
517. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1082-5.
518. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT, Rose SR, Chrousos GP. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78(1) : 131-7.
519. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB *et al.* Cushing's syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 629-36.
520. Merke DP, Cutler GB. New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *JAMA* 1997 ; 277 : 1073-6.
521. Miller WL, Morel Y. Molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. *Ann Rev Genet* 1989 ; 23 : 371-93.

522. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 241-6.
523. Morel Y, Bertrand J, Rappaport R. Corticoids : disorders of hormonosynthesis. *In* : Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P, ed. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 305-32.
524. Morel Y, Miller WL. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet* 1991 ; 20 : 1-68.
525. Morel Y, Tardy V. Molecular genetics of 21hydroxylase deficient adrenal hyperplasia. *In*: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, ed. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Lippincott-Raven; 1997: 159-72.
526. Morel Y, Tardy V, Nicolino M, Forest MG, David M. Diagnostic prenatal du deficit en 21-hydroxylase. *In*: Forestier F, Schorderet D, ed. *Diagnostics prenatals et biologie moleculaire*. Paris: Lavoisier, EM inter; 1997 : 171-90.
527. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A *et al*. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both x-linked adrenal hypoplasia congenital and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994;372 : 672-6.
528. New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). *Am J Med* 1995 ; 98 Suppl 1A : S2-S8.
529. Portrat-Doyen S, Calemard-Michel L, Seffert O, Morel Y. Insuffisances surrenaliennes et gonadiques associees. *In* : Chaussain JL, Roger M, ed. *Pathologie gonadique et puber-taire*. Paris: SEPE ; 1997 : 203-21.
530. Portrat-Doyen S, Tourniaire J, Richard O, Mulatero P, Aupetit-Faisant B, Curnow KM *et al*. Isolated aldosterone synthase deficiency caused by simultaneous E198D and V386A mutations in the CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 4156-61.
531. Prader A, Zachmann M, Illig R. Luteinizing hormone deficiency in hereditary congenital adrenal hypoplasia. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 3-10. Raux-Demay MC, Girard F. Syndromes de Cushing de l'enfant. *Ann Pediatr* 1993 ; 40 : 453-62.
532. Schaison G, Couzinet B, Gournelen M, Elvik F, Bougneres PF. Angiotensin and adrenal steroidogenesis study of 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 1390-4.
533. Seifert H, Perrin M, Rivier J, Vale W. Growth hormone-releasing factor binding sites in rat anterior pituitary membrane homogenates : modulation by glucocorticoids. *Endocrinology* 1985 ; 117 : 424-6.
534. Teinturier C, Brugieres L, Lemerle J, Chaussain JL, Bougneres PF. Corticosurrenalomes de l'enfant : analyse retrospective de 54 cas. *Arch Pediatr* 1996 ; 3 : 235-40.
535. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61 : 618-26.
536. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP, Larrodera L, Lopez MB, Papapietro K *et al*. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner* 1994 ; 26 : 9-17.
537. vanWyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, Wedell A, Cutler GB, Migeon CJ *et al*. Therapeutic controversies. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3180-2.
538. Volpe R. Autoimmunity in endocrine diseases. *In* : Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P, ed. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 620-43.
539. Wajchenberg BL, Liberman B, Neto DG, Morozimato MY, Semer M, Bracco LO *et al*. Growth hormone axis in Cushing's syndrome. *Horm Res* 1996 ; 45 : 99-107.
540. White PC, Tusieluna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994 ; 3 : 373-8.
541. Wilkins L. Le syndrome surrenogenital. *In* : Wilkins L, ed. *Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l' enfance et de l'adolescence*. Paris: Maloine; 1959 : 333-52.
542. Wilkins L, Lewins RA, Klein R, Rosenberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950 ; 86 : 249

جدول المحتويات

7..... الفصل الأول : البلوغ والنمو

- 7..... مراحل البلوغ ومراحل النمو في فترة البلوغ
- 7..... I - مراحل تفعيل البلوغ
- 9..... II - تطور الخصائص الجنسية
- 11..... III - النمو في فترة البلوغ
- 11..... أ - الوصف
- 12..... ب - الآلية
- 15..... IV - متغيرات البلوغ الطبيعي
- 15..... أ - البلوغ المبكر
- 15..... ب - النمو المبكر للأنداء عند الفتاة
- 16..... ج - ظاهرة النمو المبكر للأشعار الجنسية المعزول
- 17..... د - التغيرات التي تطرأ على الطمث الأول

19..... الفصل الثاني : البلوغ المبكر

- 20..... I - سرياً
- 20..... أ - الفتيات
- 20..... ب - الفتى
- 20..... ج - النضج العظمي
- 21..... II - طرق استقصاء الهرمونات
- 21..... أ - القيم القاعدية للهرمونات الجنسية

21.....	ب - اختبار LHRH أو GnRH.....
22	III - التصوير.....
22.....	أ - التصوير العصبي الشعاعي.....
22.....	ب - تصوير الحوض بالإيكوغرافي.....
23.....	IV - الأسباب المرضية.....
23.....	أ - الأسباب المرضية للبلوغ المبكر المركزي (المعتمد على موجات الأقداد).....
31.....	ب - الأسباب المرضية للبلوغ المبكر الغير المعتمد على موجات الأقداد.....
37.....	V - الأشكال الخاصة للبلوغ المبكر.....
37.....	أ - التشخيص المبكر للأنداء (التندي المبكر).....
40.....	ب - النمو المبكر للأشعار الجنسية (نمو أشعار العانة المبكر أو نشاط الكظر المبكر).....
44	VI - المعالجة:.....
44.....	أ - البلوغ المبكر المعتمد على موجات الأقداد.....
48.....	ب - البلوغ المبكر غير المعتمد على موجات الأقداد.....

51..... الفصل الثالث : تأخر البلوغ.....

52.....	I - تأخر البلوغ المترافق بموجات أقداد طبيعية أو منخفضة.....
52.....	آ - تأخر البلوغ البسيط.....
53.....	ب - تأخر البلوغ ذو المنشأ الوطائي - التخامي.....
56.....	II - تأخر البلوغ المترافق بارتفاع موجات الأقداد.....
56.....	أ - تناذر تورنر.....
56.....	ب - سوء تصنع الأقداد (المناسل).....
57.....	ج - عدم التحسس للأندروجينات.....
57.....	د - الطفرات في إنزيمات تصنيع الستيرويدات.....
58.....	هـ - قصور الغدد جارات الدرق الكاذب.....

- و - الطفرات في مستقبلات موجات الأقداد 58
- ز - قصور الأقداد البدني المكتسب 59

الفصل الرابع : تشخيص نقص هرمون النمو في مرحلة البلوغ 61

- I - المظاهر الطبيعية للنمو وإفراز هرمون النمو في مرحلة البلوغ 62
- أ - المعطيات المتعلقة بمخططات النمو 62
- ب - دراسة المحور الموجه للنمو في فترة البلوغ 63
- ج - دور الاستيروئيدات الجنسية 64
- II - النقص العابر في إفراز هرمون النمو GH: الشكل البسيط للتأخر في النمو والبلوغ؟ 66
- III - خطوات تشخيص العوز الكامل الحقيقي أو الغامض لهرمون النمو GH: في فترة البلوغ 70
- أ - العلامات السريرية 70
- ب - العلامات الشعاعية M.R.I 70
- ج - العلامات المخبرية 72
- IV - نتائج تشخيص عوز هرمون النمو GH في مرحلة البلوغ 73
- أ - في حال كان تطور البلوغ يحدث في عمر طبيعي 73
- ب - في حالة البلوغ المرضي: 73

الفصل الخامس : النضج الهيكلي خلال فترة البلوغ من الناحية الشعاعية. 79

- I - ما طرق تحديد العمر العظمي 80
- II - ما المعلومات التي يمكن الحصول عليها 81
- III - ما قيمة المعلومات التي يتم الحصول عليها من تحديد العمر العظمي 81
- IV - العمر العظمي / أداة كمية 81

- 82..... VII - البلوغ المبكر
- 83..... VI - العلامات الرئيسية
- 84..... VII - المحتوى المعدني العظمي الكلبي والبلوغ

87..... الفصل السادس : بيولوجية غضروف النمو في فترة البلوغ

- 87..... I - الأحداث الرئيسية
- 88..... II - البنية الخلوية لغضروف النمو
- 90..... III - المكونات البروتينية للمطرق الغضروفي
- 92..... IV - غضروف النمو في مرحلة البلوغ
- 93..... آ - دور هرمون النمو GH و IGF-I و bFGF
- 94..... ب - دور الأستروجينات
- 96..... V - احتمالات الدراسة

97..... الفصل السابع : القهم العصابي

- 97..... I - المعطيات الوبائية
- 97..... أ - الانتشار أو الشيوع
- 97..... ب - عوامل الخطورة
- 99..... ج - المشاكل النفسية
- 100..... II - نظريات التفسير
- 100..... أ - النظرية الاجتماعية الثقافية
- 100..... ب - النظرية الأخلاقية
- 100..... د - الفرضية الإدراكية السلوكية
- 101..... هـ - الفرضية الحيوية
- 101..... و - الفرضية النفسية التحليلية

102.....	III - المظهر السريري.....
102.....	أ - الوصف السريري.....
104.....	ب - الاضطرابات الجيوبة غير الغدية.....
104.....	IV - الاضطرابات الغدية و الاضطرابات العصبية النفسية الغدية.....
104.....	أ - الدراسة الوصفية.....
107.....	ب - الآليات.....
	ج - العلاقة بين اضطرابات الغدد الصم
110.....	واضطرابات السلوك الغذائي والنفسى الإدراكي (الحي).....
111.....	V - تطور المرض.....
111.....	أ - التطور العام وعوامل الإنذار.....
111.....	ب - الاختلاطات الطبية.....
112.....	ج - الوفاة.....
112.....	VI - مبادئ المعالجة.....

117..... الفصل الثامن : معالجة تناذر تورنر.....

117.....	I - المعالجة بهرمون النمو.....
117.....	أ - الطول النهائي العفوي.....
118.....	ب - الطول النهائي بعد استخدام هرمون النمو.....
119.....	II - المعالجة بالستيروئيدات الجنسية.....
119.....	أ - التصرف العملي.....
120.....	ب - التنسيل بالمساعدة الطبية.....
120.....	III - استئصال و معالجة الاعتلالات الغدية المناعية الأخرى.....
120.....	IV - مظاهر أخرى للعناية والمعالجة.....

123..... الفصل التاسع: أمراض الدرق والنمو والبلوغ.....

- I - النمو قبل الولادة - فيزيولوجية الدرق الجنينية 123
- أ - فكرة جنينية وفيزيولوجية..... 123
- ب - قصور الدرق أو فرط نشاط الدرق لدى حديث الولادة..... 124
- II - النمو بعد الولادة..... 126
- أ - تأثير الهرمونات الدرقية على النمو..... 126
- ب - فيزيولوجية الهرمونات الدرقية على العظم..... 127
- III - قصور نشاط الدرق 128
- أ - النمو المباشر المستقصى بعد الولادة عند الأطفال المصابين..... 128
- ب - النمو التالي للولادة لدى الأطفال المصابين الذين لم يشملهم الاستقصاء 128
- ج - النمو الجسدي للمصابين بعد كشف الإصابة بالقصور الدرقي لديهم..... 131
- IV - تطور النمو والبلوغ في حال الإصابة بفرط نشاط الدرق 139
- أ - الطول والنضج العظمي..... 139
- ب - تطور الوزن..... 139
- ج - التأثير العظمي لفرط نشاط الدرق..... 139
- د - البلوغ..... 140

143..... الفصل العاشر : أمراض قشر الكظر المؤثرة في النمو أثناء البلوغ.....

- I - تغيرات النمو التالية لفرط الكورتيزولية 143
- أ - آلية تأثير القشرانيات السكرية على المحور الموجه للنمو..... 143
- ب - مظاهر تطور الطول والبلوغ في تناذر Cushing 145
- د- الخطر المترافق مع الكورتيكويدات السكرية
- أثناء المعالجة المطولة أو قصور قشر الكظر 147

II - النمو والبلوغ وفرط التنسج الخلقي لقشر الكظر.....147

آ - التذكير بعوز الإنزيم 21-hydroxylase148

ب - وصف النمو والتطور أثناء البلوغ في الأشكال التقليدية151

ج - ما المعالجة المطلوبة للحصول على نمو مثالي156

د - الحالات الخاصة للأشكال غير التقليدية.....160

III - الحالات السريرية الأخرى.....161

أ - نتائج فقدان الملح على النمو161

ب - اشتراك قصور قشر الكظر مع تأخر البلوغ162

ج - اختلاطات فرط الأندروجين ذي المنشأ القشري

عدا اضطرابات الاصطناع الهرموني:164

المراجع.....167

جدول المحتويات191

Traitement des Troubles du Croissance au Cours de la Puberté

نحن على موعد في هذا الكتاب لتتعرف بعمق على آليات تسارع النمو عند الأطفال في مرحلة البلوغ.

حيث سنراقب اللحظات الأولى لاستيقاظ المحاور الوطائي - النخامي - القندي المنشط لبدء البلوغ وتضافر بقية المحاور الهرمونية معه (المحور الدريقي، المحور الكظري، ..) للوصول إلى البلوغ الكامل.

كما سندرس في هذا الكتاب كل الظواهر المرضية للبلوغ سواءً منه المبكر أو المتأخر.

كما ننبه إلى الكثير من الأخطاء التشخيصية التي يمكن الوقوع بها وكيفية تجنبها ونقترح أفضل الطرق العلاجية للوصول إلى طول نهائي مرض وبلوغ كامل النضوج.

نأمل من هذا الكتاب أن يقدم تصوراً واضح المعالم لتداخل عملية النمو مع نضج البلوغ بكافة آلياتها الفيزيولوجية ويفسر مختلف الحالات المرضية في هذه المرحلة الحساسة من العمر.



www.kyrahiamontada.com

للكتب (كوردى ، عربى ، فارسى)

50022



4590M0570200



www.dr-shawa.com



<http://www.raypub.com>